

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
31. Oktober 2002 (31.10.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/085869 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 271/06**,  
413/04, 417/04, 498/04, A61K 31/425, 31/4245, A61P  
31/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/03858

(22) Internationales Anmeldedatum:  
8. April 2002 (08.04.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 19 137.5 19. April 2001 (19.04.2001) DE  
101 48 598.0 2. Oktober 2001 (02.10.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WUNBERG, To-  
bias** [DE/DE]; Richard-Wagner-Str. 66, 40724 Hilden  
(DE). **BENDER, Wolfgang** [DE/DE]; Kaulbachstr.  
12, 42113 Wuppertal (DE). **ECKENBERG, Peter**  
[US/DE]; Claudiusweg 5, 42115 Wuppertal (DE). **HAL-  
LENBERGER, Sabine** [DE/US]; 75 Sydney Street,  
Cambridge, MA 02139 (US). **HENNINGER, Ker-  
stin** [DE/DE]; Claudiusweg 7, 42115 Wuppertal (DE).  
**KELDENICH, Jörg** [DE/DE]; Damaschkeweg 49, 42113  
Wuppertal (DE). **KERN, Armin** [DE/DE]; Am Brucher  
Häuschen 105, 42109 Wuppertal (DE). **RADDATZ,  
Siegfried** [DE/DE]; Jakob-Böhme-Str. 21, 51065 Köln  
(DE). **REEFSCHLÄGER, Jürgen** [DE/DE]; Kranichweg  
14, 42111 Wuppertal (DE). **SCHMIDT, Gunter** [DE/DE];

Pahlkestr. 63, 42115 Wuppertal (DE). **ZIMMERMANN,  
Holger** [DE/DE]; Katemberger Schulweg 53, 42113  
Wuppertal (DE). **ZUMPE, Franz** [DE/DE]; Hansastr. 20,  
42109 Wuppertal (DE). **RADTKE, Martin** [DE/DE]; Am  
Mergelsberg 36, 40699 Erkrath (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-  
SELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

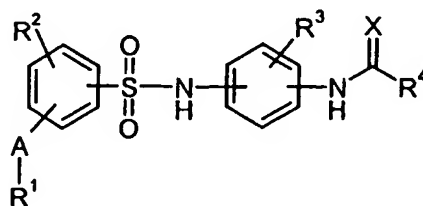
**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: **ARYLSULFONAMIDES AS ANTIVIRAL AGENTS**

(54) Bezeichnung: **ARYLSULFONAMIDE ALS ANTIVIRALE MITTEL**



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel  
arylsulphonamides of general formula (I), wherein the  
substituents R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A and X have the given  
meanings, methods for production thereof and the  
use thereof as antiviral agents, in particular against  
cytomegaloviruses.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung  
betrifft neue Sulfonamide der allgemeinen Formel (I),  
worin die Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> sowie A und X

die angegebenen Bedeutungen haben, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegalieviren.

WO 02/085869 A1



SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

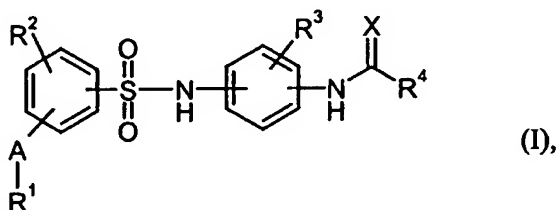
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

ARYLSULFONAMIDE ALS ANTIVIRALE MITTEL

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, Verfahren zu ihrer  
5 Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antivirale  
Mittel, insbesondere gegen Cytomegalieviren.

Die Verbindung 2,2-Dimethyl-N-[4-[[[4-(4-phenyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]-  
sulfonyl]amino]phenyl]-propanamid ist als antiviral wirksam bekannt aus WO  
10 99/37291.

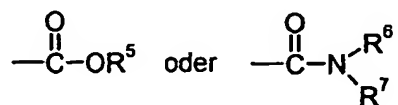
Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



15 in der

$R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen,  
Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -  
Alkoxy oder für eine Gruppe der Formel

20



stehen,

in denen

25

$R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen, das seinerseits substituiert sein kann mit ein oder zwei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Halogen, Cyano, Trifluormethyl und Trifluormethoxy,

5

A für über ein C-Atom mit dem benachbarten Phenylring verknüpftes fünf- oder sechsgliedriges Heteroaryl mit ein bis drei Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S steht,

10  $R^1$  für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl mit jeweils ein bis drei Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S steht, wobei

15  $R^1$  substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, die aus Hydroxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches seinerseits durch Amino oder Hydroxy substituiert sein kann, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit einem oder  
20 mehreren Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S, -C(O)-O-R<sup>8</sup>, -C(O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
-NH-C(O)-R<sup>11</sup>, -NH-C(O)-C(O)-R<sup>12</sup> und -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>13</sup> besteht,

wobei

25

$R^8$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen,

oder

30



5  $R^9$  und  $R^{10}$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Stickstoff- oder Sauerstoff-Heteroatom enthalten und ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder Amino substituiert ist, durch Amino, Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Oxo, Carboxyl oder durch  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

10  $R^{11}$  und  $R^{12}$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Trifluormethyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy, Hydroxy oder für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Amino,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxycarbonylamino, Mono- $(C_1-C_6)$ -Acylamino, Hydroxy, Amidino, Guanidino,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxycarbonyl, Carboxyl oder Phenyl substituiert ist,

15

und

20  $R^{13}$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, die jeweils durch Halogen, Amino, Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein können, steht,

25  $R^4$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Halogen,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyloxy oder Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Nitro, Cyano, Amino oder Hydroxy substituiert ist, substituiert sein kann,

30 für  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Halogen,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, welches seinerseits gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch

Amino, Hydroxy, Halogen oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert ist, substituiert sein kann,

5 oder für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Nitro, Cyano, Amino oder Hydroxy substituiert ist, steht,

und in der

10 X für Sauerstoff oder Schwefel steht,

und worin stickstoffhaltige Heterocyclen auch als N-Oxide vorliegen können,

15 sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

20 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

25 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Bevorzugt sind Methoxy und Ethoxy.

30 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Aralkyl steht im Rahmen der Erfindung für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, das seinerseits an (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl gebunden ist. Bevorzugt ist Benzyl.

5     Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkylsubstituenten, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, Cyclopropylamino, t-Butylamino, n-Pentylamino, Cyclopentylamino und n-Hexylamino.

10

Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Methyl-*N*-cyclopropylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propyl-amino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

15

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, n-Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl und t-Butoxy-carbonyl.

20

25     (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylsubstituenten, der im Alkoxyrest 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxy-carbonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoxyrest. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonylamino, Ethoxy-carbonylamino, n-Propoxy-carbonylamino und t-Butoxy-carbonylamino.

30

Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylsubstituenten, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Monoacylamino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyloxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoyloxy-Rest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyrox, i-Butyrox und Pivaloyloxy.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für 5- bis 10-gliedrige, Heteroatome enthaltende aromatische Ringe, die 1 bis 4 Heteroatome enthalten können, die ausgewählt werden aus O, S und N, und schließt beispielsweise ein: Pyridyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolicenyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl, etc.

5- bis 10-gliedriges bzw. 5- bis 6-gliedriges gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Heterocyclyl mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen mono- oder bicyclischen Heterocycl, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien

genannt: Tetrahydrofur-2-yl, Tetrahydrofur-3-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperidin-3-yl, 1,2-Dihydropyridin-1-yl, 1,4-Dihydropyridin-1-yl, Piperazin-1-yl, Morpholin-1-yl, Azepin-1-yl, 1,4-Diazepin-1-yl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

5

Ein 3- bzw. 5-verknüpftes 1,2,4-Oxadiazol steht für ein Oxadiazol, das über das 3- bzw. 5-Ringkohlenstoffatom an das Phenylsulfonamid gebunden ist.

10 Als Salze sind im Rahmen der Erfindung pharmakologisch verträgliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Pharmakologisch verträgliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

20 Als Salze können aber auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin, oder abgeleitet von natürlichen Aminosäuren wie  
25 beispielsweise Glycin, Lysin, Arginin oder Histidin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die  
30 Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweilige Mischungen. Die Racem-

formen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

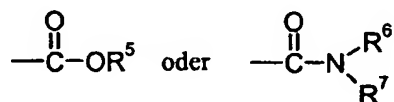
5 Außerdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als "Prodrugs" werden erfindungsgemäß solche Derivate der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch weniger aktiv oder auch inaktiv sein können, jedoch nach Applikation unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

10

Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in der

15  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy oder für eine Gruppe der Formel



20

stehen,

in denen

25  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl stehen, das seinerseits substituiert sein kann mit ein oder zwei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Halogen, Cyano, Trifluormethyl und Trifluormethoxy,

- A für über ein C-Atom mit dem benachbarten Phenylring verknüpftes fünf- oder sechsgliedriges Heteroaryl mit ein bis drei Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S steht,
- 5 R<sup>1</sup> für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl mit jeweils ein bis drei Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S steht, wobei
- 10 R<sup>1</sup> substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, die aus Hydroxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches seinerseits durch Amino oder Hydroxy substituiert sein kann, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit einem oder mehreren Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S, -C(O)-O-R<sup>8</sup>, -C(O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> und -NH-C(O)-R<sup>11</sup> besteht,
- 15 besteht,
- wobei
- 20 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen,
- und
- 25 R<sup>11</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Guanidino, Carboxyl oder Phenyl substituiert ist,
- 30 R<sup>4</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Nitro, Cyano, Amino oder Hydroxy substituiert ist, substituiert sein kann,

5 für (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches seinerseits gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Halogen oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert ist, substituiert sein kann,

10 oder für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Nitro, Cyano, Amino oder Hydroxy substituiert ist, steht,

und in der

15 X für Sauerstoff oder Schwefel steht,

und worin stickstoffhaltige Heterocyclen auch als N-Oxide vorliegen können,

sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

20

Die Erfindung betrifft bevorzugt Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in der

25 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder für eine Gruppe der Formel





stehen,

in denen

5             $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder  
( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl stehen, das seinerseits substituiert sein kann mit ein  
oder zwei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  
Hydroxy, Halogen, Cyano, Trifluormethyl und Trifluormethoxy,

10        A        für über ein C-Atom mit dem benachbarten Phenylring verknüpftes fünf- oder  
sechsgliedriges Heteroaryl mit ein bis drei Heteroatomen ausgewählt aus N, O  
und/oder S steht,

15             $R^1$         für ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder 5- bis 10-gliedriges  
Heterocyclyl mit jeweils ein bis drei Heteroatomen ausgewählt aus N, O  
und/oder S steht, wobei

20             $R^1$         substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der  
Gruppe, die aus Hydroxy, Amino, Mono-( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylamino, Di-( $C_1$ - $C_6$ )-  
Alkylamino, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, welches seinerseits  
durch Amino oder Hydroxy substituiert sein kann, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, Phenyl,  
5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit einem oder mehreren Heteroatomen  
ausgewählt aus N, O und/oder S,  $-C(O)-O-R^8$ ,  $-C(O)-NR^9R^{10}$  und  $-NH-C(O)-$   
 $R^{11}$  besteht,

25

wobei

$R^8$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder  
( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl stehen,

30

und

R<sup>11</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Guanidino, Carboxyl oder Phenyl substituiert ist,

5

R<sup>4</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Nitro, Cyano, Amino oder Hydroxy substituiert ist, substituiert sein kann,

10

für (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches seinerseits gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Halogen oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert ist, substituiert sein kann,

15

oder für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl; das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Nitro, Cyano, Amino oder Hydroxy substituiert ist, steht,

20

und in der

X für Sauerstoff steht,

25

und worin stickstoffhaltige Heterocyclen auch als N-Oxide vorliegen können,

sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

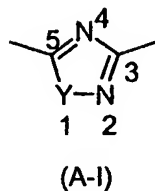
30

Die Erfindung betrifft bevorzugt auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in der

$R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Halogen stehen,

5     A     für den Rest (A-I)



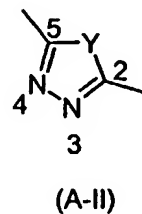
10     steht, der über eines der Kohlenstoffatome der Positionen 3 oder 5 mit dem benachbarten Phenylring verbunden ist,

und in dem

15     Y     für Sauerstoff oder Schwefel steht,

oder

A     für den Rest (A-II)



20

steht, der über eines der Kohlenstoffatome der Positionen 2 oder 5 mit dem benachbarten Phenylring verbunden ist,

und in dem

Y für Sauerstoff oder Schwefel steht,

5 R<sup>1</sup> für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder 5- oder 10-gliedriges Heterocyclyl mit jeweils bis zu drei Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S oder für Phenyl steht, wobei

10 R<sup>1</sup> substituiert sein kann mit ein bis drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, die aus (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder Amino substituiert ist, Hydroxy, Oxo, Halogen, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino und -NH-C(O)-R<sup>11</sup> besteht,

wobei

15

R<sup>11</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Guanidino oder Carboxyl substituiert ist,

20 R<sup>4</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Fluor, Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein kann, oder

25 für (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Fluor, Chlor, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, welches seinerseits gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Fluor, Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert ist, substituiert sein kann, steht,

und in der

30

X für Sauerstoff oder Schwefel steht,

und worin stickstoffhaltige Heterocyclen auch als N-Oxide vorliegen können,

5 sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

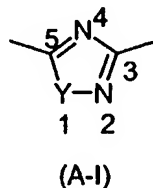
Die Erfindung betrifft besonders bevorzugt Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

10 in der

$R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Halogen stehen,

A für den Rest (A-I)

15



steht, der über eines der Kohlenstoffatome der Positionen 3 oder 5 mit dem benachbarten Phenylring verbunden ist,

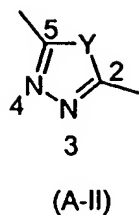
20

und in dem

Y für Sauerstoff oder Schwefel steht,

25 oder

A für den Rest (A-II)



steht, der über eines der Kohlenstoffatome der Positionen 2 oder 5 mit dem benachbarten Phenylring verbunden ist,

5

und in dem

Y für Sauerstoff oder Schwefel steht,

10  $R^1$  für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder 5- oder 10-gliedriges Heterocyclyl mit jeweils bis zu drei Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S oder für Phenyl steht, wobei

15  $R^1$  substituiert sein kann mit ein bis drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, die aus (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder Amino substituiert ist, Hydroxy, Oxo, Halogen, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino und -NH-C(O)-R<sup>11</sup> besteht,

wobei

20

R<sup>11</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Guanidino oder Carboxyl substituiert ist,

25

$R^4$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Fluor, Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein kann, oder

für (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Fluor, Chlor, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, welches seinerseits gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Fluor, Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert ist, substituiert sein kann, steht,

und in der

X für Sauerstoff steht,

10

sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

Die Erfindung betrifft besonders bevorzugt Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

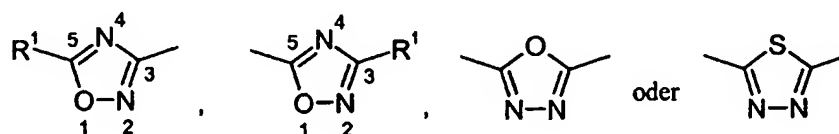
15

in der

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für Wasserstoff stehen,

20

A für einen der Reste



25

steht,

R<sup>1</sup> für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Chinoliny, Isochinoliny, Oxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Indolyl steht, wobei

$R^1$  substituiert sein kann mit ein bis zwei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Aminomethyl, Hydroxy, Brom, Chlor, Fluor, Amino, Dimethylamino und  $-NH-C(O)-R^{11}$ ,

5

wobei

$R^{11}$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Guanidino oder Carboxyl substituiert ist,

10

$R^4$  für tert.-Butyl, das gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Fluor oder Chlor substituiert ist, oder

15

für Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht, die durch Methyl substituiert sind, welches seinerseits gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor oder Chlor substituiert ist,

und in der

20

X für Sauerstoff steht,

und worin stickstoffhaltige Heterocyclen auch als N-Oxide vorliegen können,

25

sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

Die Erfindung betrifft insbesondere bevorzugt Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

30

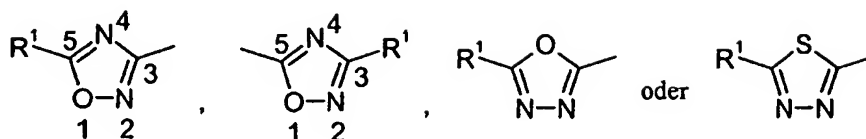
in der



$R^2$  und  $R^3$  für Wasserstoff stehen,

A für einen der Reste

5



steht,

10  $R^1$  für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Chinoliny, Isochinoliny, Oxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Indolyl steht, wobei

15  $R^1$  substituiert sein kann mit ein bis zwei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Aminomethyl, Hydroxy, Brom, Chlor, Fluor, Amino, Dimethylamino und  $-NH-C(O)-R^{11}$ ,

wobei

20  $R^{11}$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Guanidino oder Carboxyl substituiert ist,

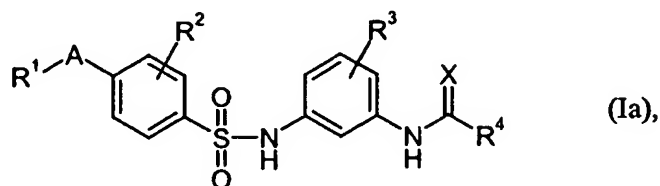
25  $R^4$  für tert.-Butyl, das gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Fluor oder Chlor substituiert ist, oder

für Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht, die durch Methyl substituiert sind,  
welches seinerseits gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor oder Chlor sub-  
stituiert ist,

5 und in der

X für Sauerstoff steht.

In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der  
10 allgemeinen Formel (Ia)



in der

15  $R^1$ ,  $R^4$ , A und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,

und

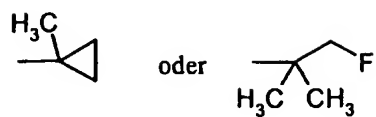
$R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen,  
20 Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -  
Alkoxy stehen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung solche Ver-  
bindungen der allgemeinen Formel (I),

25

in denen

R<sup>4</sup> für einen der Reste



steht.

5

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

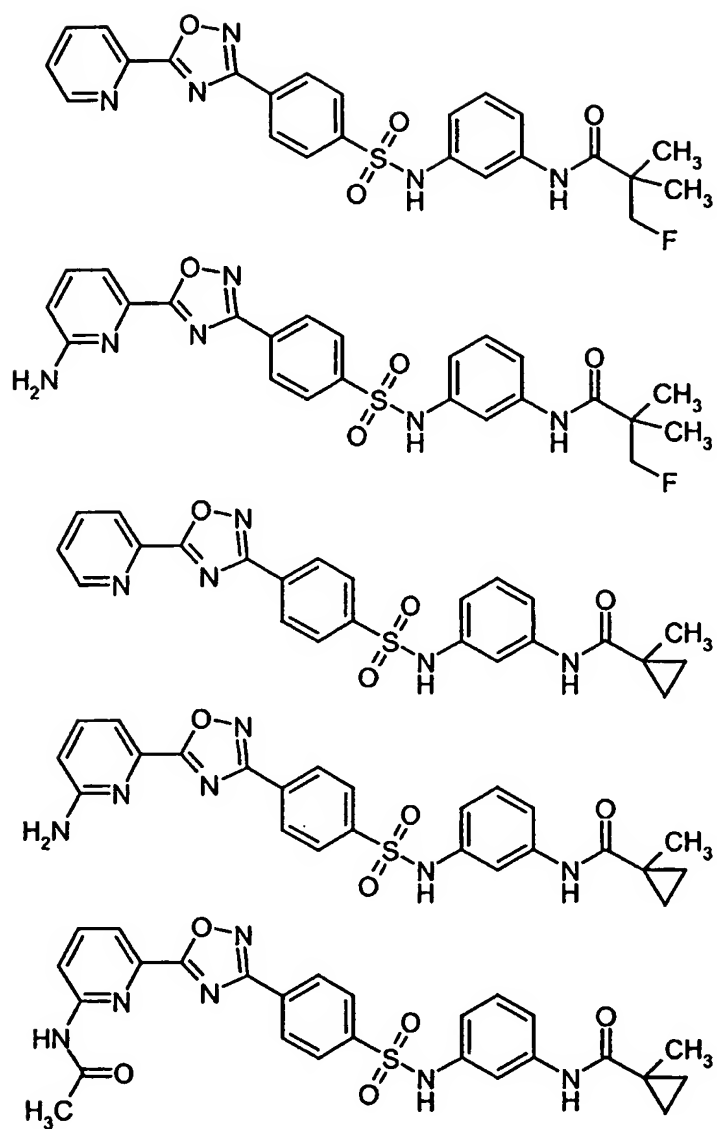
in denen

10

A für ein 3-verknüpftes 1,2,4-Oxadiazol steht.

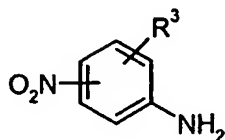
Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind Sulfonamide, die ausgewählt sind aus der Gruppe der folgenden Verbindungen:

15



Die Erfindung betrifft weiter Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allge-  
5 meinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Nitro-Aniline der allgemeinen Formel [A-1]



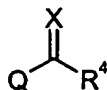
[A-1]

worin

5

$\text{R}^3$  die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel [A-2]



[A-2]

10

worin

$\text{X}$  und  $\text{R}^4$  eine der oben angegebenen Bedeutungen haben,

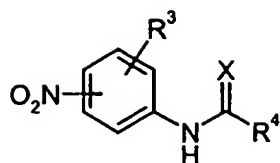
15

und

$\text{Q}$  für eine Abgangsgruppe, z.B. Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,

20

in inerten Lösemitteln in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der allgemeinen Formel [A-3]



[A-3]

worin

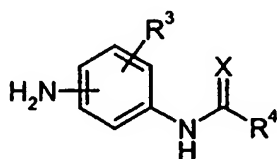
X, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> eine der oben angegebenen Bedeutungen haben,

5

umsetzt,

und

- 10 [B] die Nitro-Aromaten der allgemeinen Formel [A-3] in inerten Lösemitteln beispielsweise in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren und Wasserstoff zu aromatischen Aminen der allgemeinen Formel [B-1]



[B-1]

15

worin

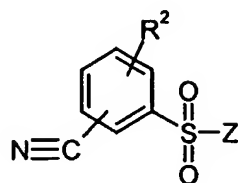
X, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> eine der oben angegebenen Bedeutungen haben,

reduziert,

20

und

[C] Amine der allgemeinen Formel [B-1] mit Sulfonsäurederivaten der allgemeinen Formel [C-1]



[C-1]

5            worin

$R^2$     die oben angegebene Bedeutung hat,

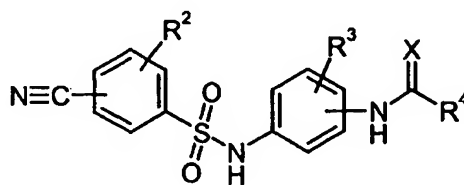
und

10

Z    für eine Abgangsgruppe, z.B. Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,

15

in inerten Lösemitteln, in Gegenwart einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel [C-2]



[C-2]

worin

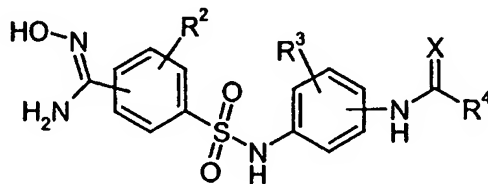
20

X,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  eine der oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

und

- 5 [D] die Nitrile der allgemeinen Formel [C-2] in polaren protischen Lösemitteln, beispielsweise Alkoholen, bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise der Siedetemperatur des Lösemittels, in Gegenwart einer Base mit Hydroxylamin zu Amidoximen der allgemeinen Formel [D-1]



[D-1]

10 worin

$\text{X}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  eine der oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

15

und

- [E] Amidoxime der allgemeinen Formel [D-1] mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel [E-1]

20



worin

25

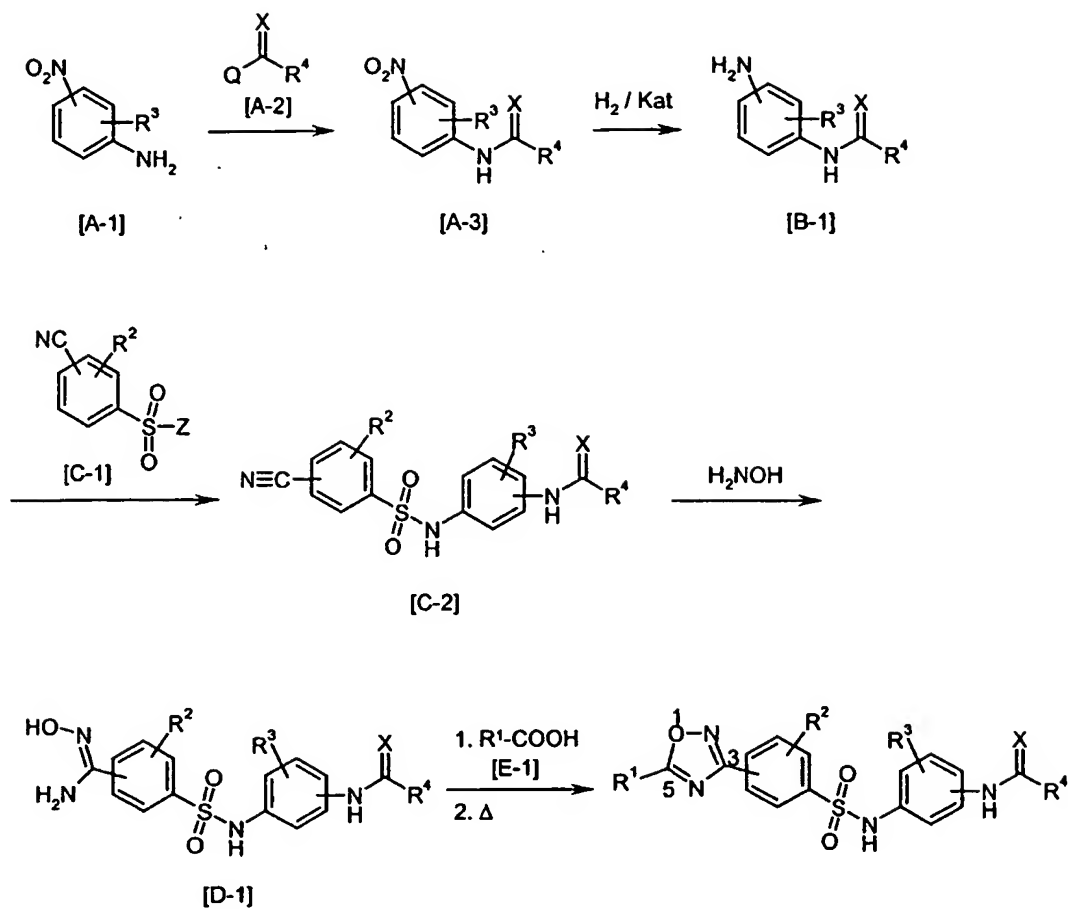
$\text{R}^1$  die oben angegebene Bedeutung hat,



in Gegenwart eines Kondensationsmittels, beispielsweise Benzotriazolyl-N-Ox-  
tris(dimethylamino)phosphonium-Hexafluorophosphat (PyBOP), oder anderen aus  
der Peptidchemie bekannten Aktivierungsreagenzien sowie Säurechloriden, und einer  
Base in einem polaren, aprotischen Lösemittel, beispielsweise Tetrahydrofuran,  
5 acyliert, das acylierte Amidoxim als Rohprodukt isoliert und nachfolgend in einem  
hochsiedenden, polaren Lösemittel, beispielsweise DMF, bei erhöhter Temperatur  
zum 1,2,4-Oxadiazol cyclisiert.

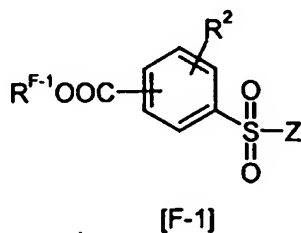
Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von über die Position 3 ver-  
10 knüpften 1,2,4-Oxadiazolen wird durch das folgende Formelschema beispielhaft  
erläutert:

Schema 1:



- 5 Die Erfindung betrifft weiter Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

[F] Sulfonylhalogenide der allgemeinen Formel [F-1]



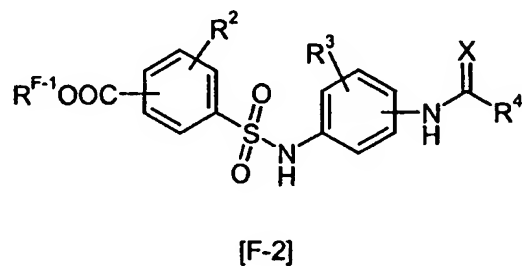
worin

$R^2$  und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

5 und

$R^{F-1}$  für  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Aralkyl oder eine Carbonsäureschutzgruppe steht,

10 in Gegenwart einer Base mit Anilinen der allgemeinen Formel [B-1] zu Sulfonamiden der allgemeinen Formel [F-2]

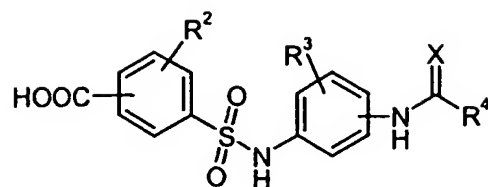


worin

15  $R^{F-1}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und X die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

20 und nachfolgend aus den Verbindungen der allgemeinen Formel [F-2] die Gruppe  $R^{F-1}$  beispielsweise in Gegenwart von Hydroxyl-Anionen abspaltet und zu Sulfonamiden der allgemeinen Formel [F-3] umsetzt,

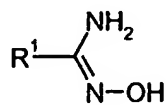


[F-3]

und

[G] Amid-Oxime der allgemeinen Formel [G-1]

5



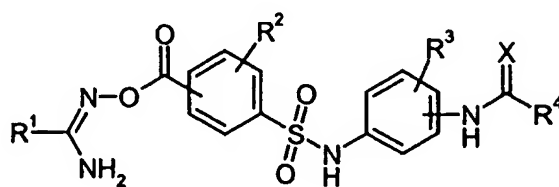
[G-1]

worin

R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

10

mit Verbindungen der allgemeinen Formel [F-3] zu Verbindungen der allgemeinen Formel [G-2] kondensiert,



[G-2]

15

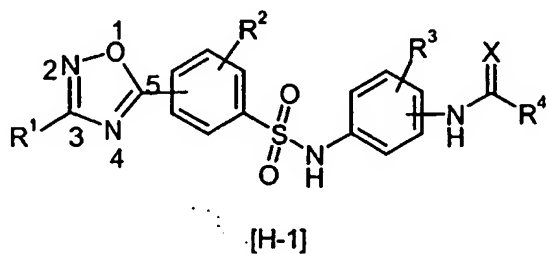
worin

R¹, R², R³, R⁴ und X die oben angegebene Bedeutung haben,

und

[H] Verbindungen der allgemeinen Formel [G-2] thermisch zu den erfindungsgemäßen 5-verknüpften 1,2,4-Oxadiazolen der allgemeinen Formel [H-1]

5



worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und X die oben angegebene Bedeutung haben,

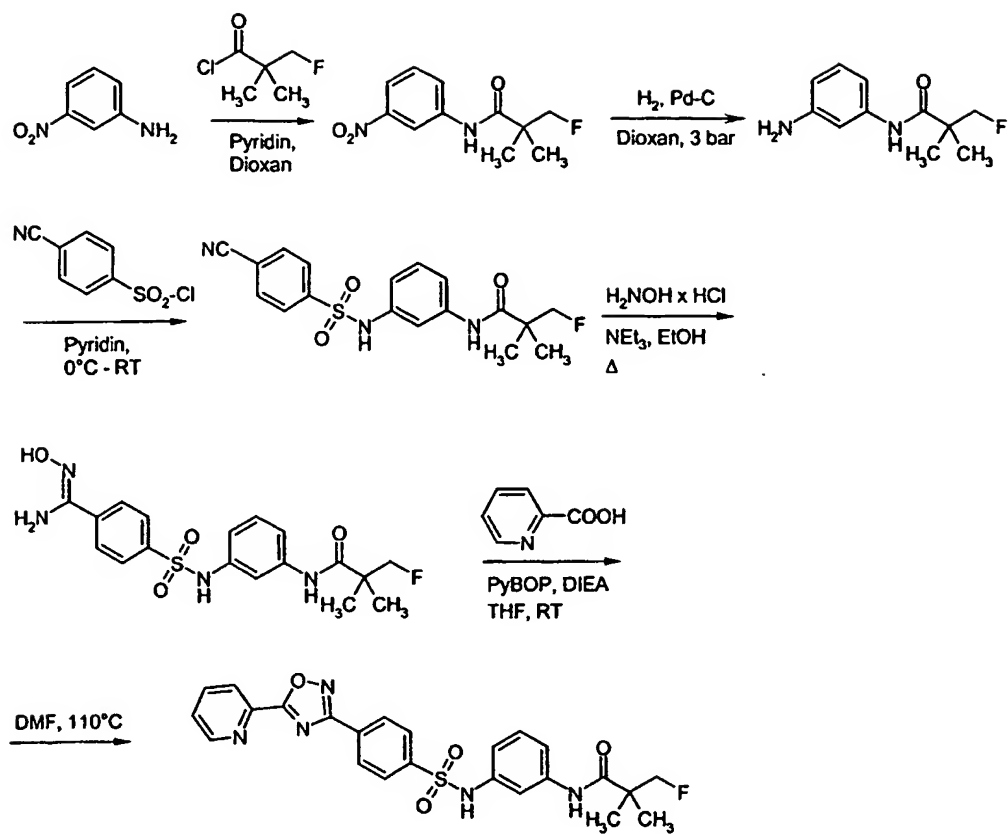
10

cyclisiert.

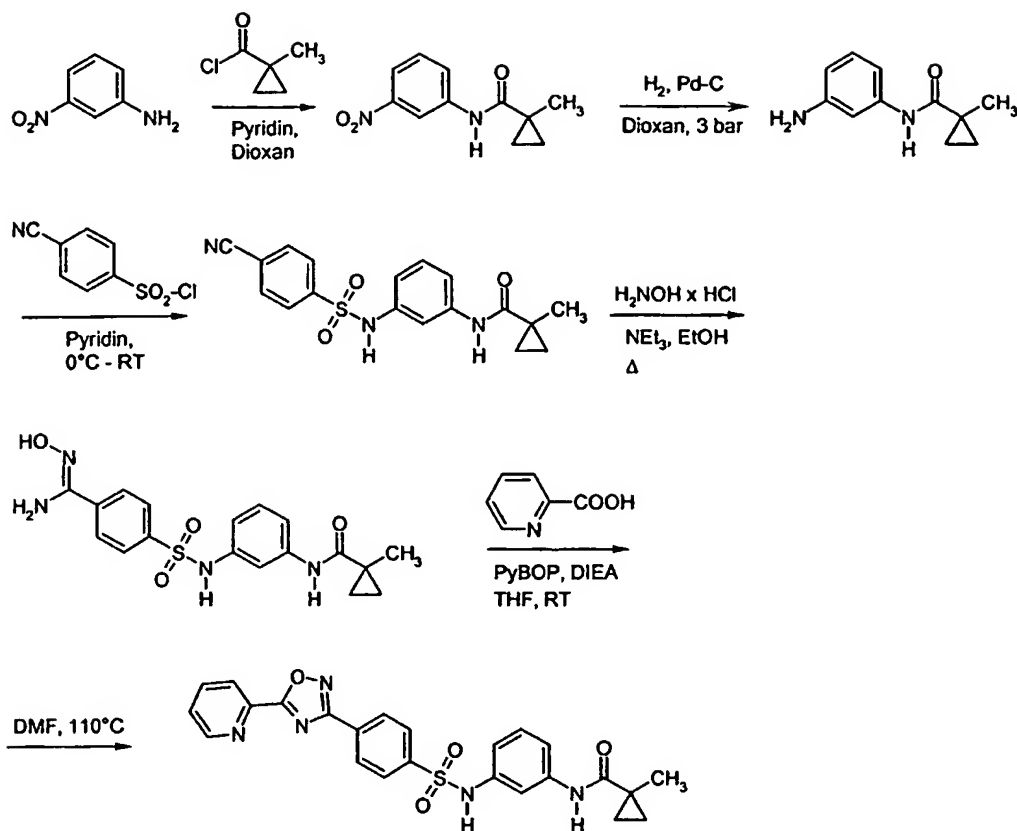
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach folgenden Formelschemata beispielhaft hergestellt werden:

15

Schema 2:



Schema 3:



- 5 Als Lösemittel eignen sich für alle Verfahrensschritte die üblichen inerten Löse-
- mittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören
- bevorzugt organische Lösemittel wie Ether, z.B. Diethylether, Glykolmono- oder
- dimethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Alkohole wie Methanol, Ethanol,
- 10 n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Kohlenwasserstoffe wie
- Benzol, Toluol, Xylol, Cyclohexan oder Erdölfractionen oder Halogenkohlen-
- wasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, oder Di-
- 15 methylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Essigester,
- Pyridin, Triethylamin oder Picolin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten
- Lösemittel, gegebenenfalls auch mit Wasser zu verwenden. Besonders bevorzugt
- sind Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan und Dioxan/Wasser und insbe-

sondere die im Textabschnitt "Allgemeine Arbeitsvorschriften" erwähnten Löse-  
mittel.

5 Als Basen eignen sich organische Amine wie Tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamine, beispielsweise  
Triethylamin, oder Heterocyclen wie Pyridin, Methylpiperidin, Piperidin oder  
N-Methylmorpholin. Bevorzugt sind Triethylamin und Pyridin.

Die Basen werden im allgemeinen in einer Menge von 0,1 mol bis 5 mol, bevorzugt  
von 1 mol bis 3 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen  
10 Formeln [A-1], [B-1], [C-2], [D-1] und [E-1] eingesetzt.

Die Umsetzungen können bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem oder erniedrig-  
tem Druck (z.B. 0,5 bis 3 bar) durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei  
Normaldruck.

15 Die Reaktionen werden in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, vorzugs-  
weise bei 0°C bis 30°C und bei Normaldruck durchgeführt. Die Umsetzung der Ver-  
bindungen [G-2] zu [H-1] erfolgt bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei Tempe-  
raturen oberhalb von 100°C.

20 Die Reduktionen können im allgemeinen durch Wasserstoff in inerten organischen  
Lösemitteln wie Dimethylformamid, Alkoholen, Ethern oder Essigsäureestern, oder  
deren Gemischen, mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf  
Kohle oder Platin, oder mit Hydriden oder Boranen, oder mit anorganischen Reduk-  
25 tionsmitteln wie beispielsweise Zinn(II)chlorid, in inerten Lösemitteln, gegebe-  
nenfalls in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt werden. Bevorzugt ist Palla-  
dium auf Kohle.

Die Umsetzung kann bei normalem oder bei erhöhtem Druck durchgeführt werden  
30 (z.B. 1 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck. Hydrierungen  
werden bevorzugt unter erhöhtem Druck, im allgemeinen bei 3 bar, durchgeführt.



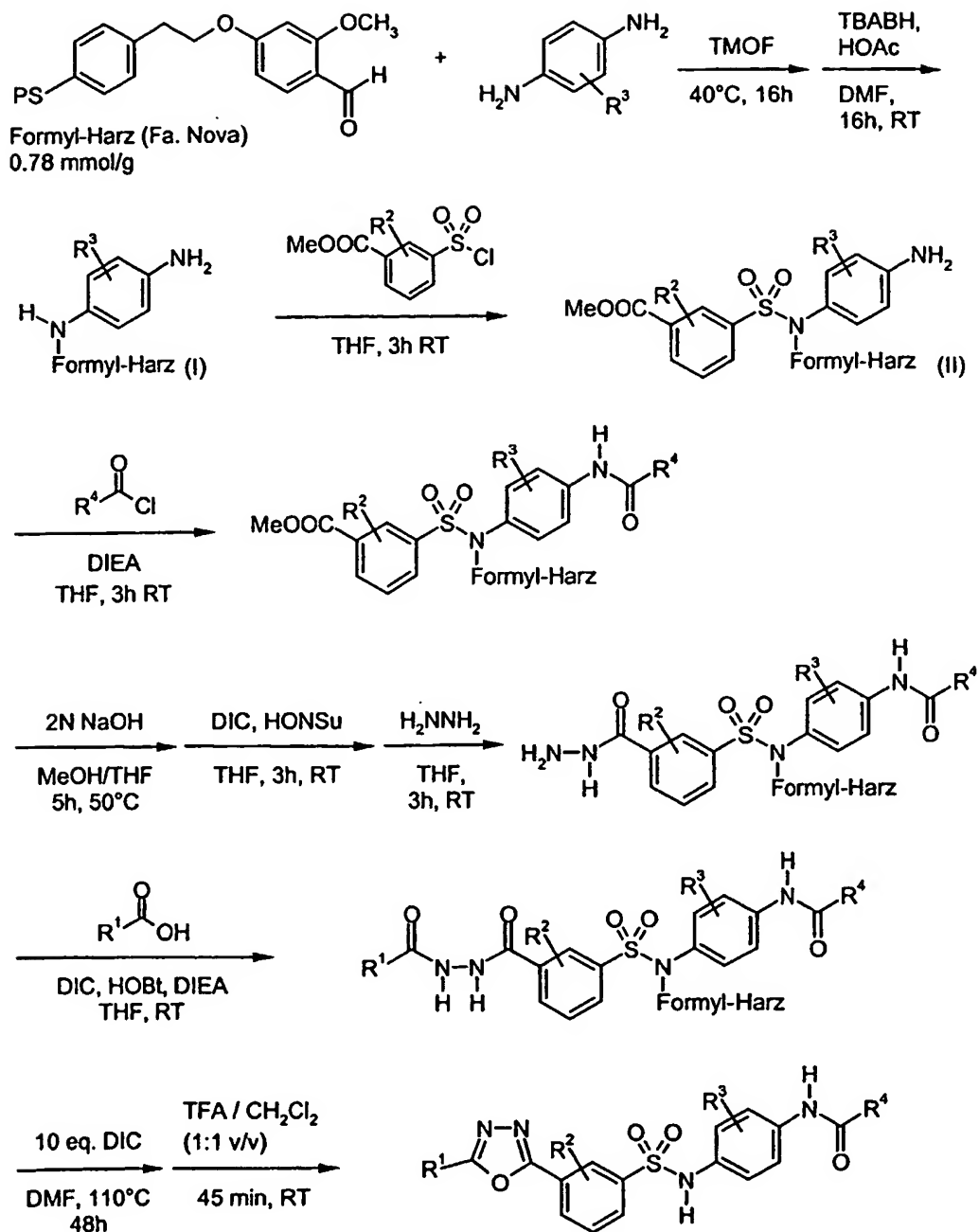
Die Reduktionen werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +60°C, vorzugsweise bei +10°C bis +40°C durchgeführt.

- 5 Als Lösemittel für die Acylierung eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder
- 10 Triethylamin, Pyridin, Dimethylformamid, Acetonitril oder Aceton. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran und Pyridin.
- 15 Die Acylierung wird in den oben aufgeführten Lösemitteln bei Temperaturen von 0°C bis +150°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur bis +100°C und bei Normaldruck durchgeführt.

- Die Verbindungen der allgemeinen Formeln [A-1], [A-2], [C-1], [E-1], [F-1] und
- 20 [G-1] sind an sich bekannt oder nach literaturbekannten Methoden herstellbar.

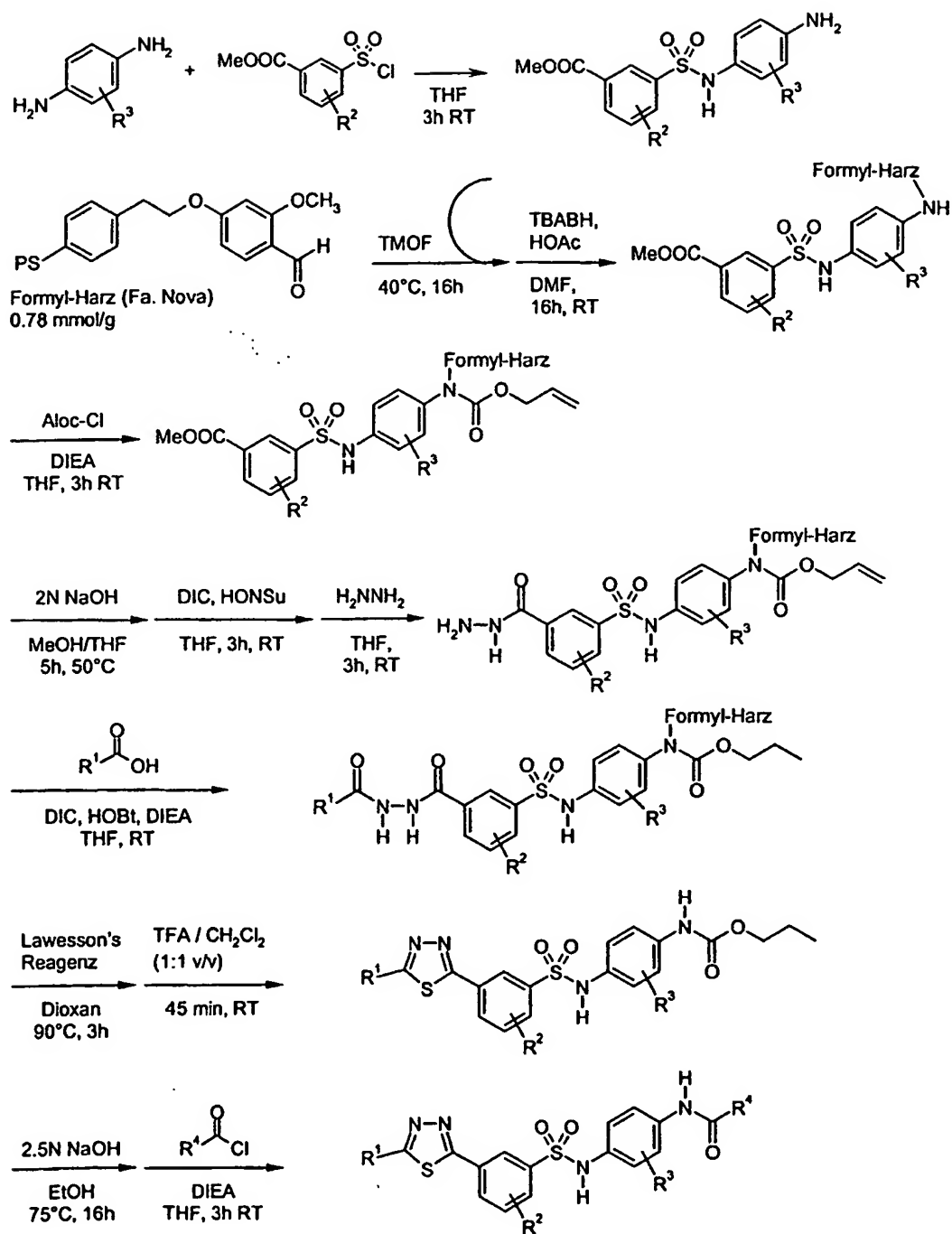
- Weitere Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen A für ein 1,3,4-Oxadiazol steht, können beispielsweise wie nachfolgend gemäß dem Schema 4 angeführt an einem polymeren Träger mit dem IRORI-System nach der "Split & Mix"-
- 25 Methode hergestellt werden:

Schema 4:



Weiter werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) beispielsweise durch ein Verfahren gemäß Schema 5 erhalten, das in einem gemischten Ansatz aus Festphasensynthese und Synthese in Lösung durchgeführt wird.

### Schema 5:



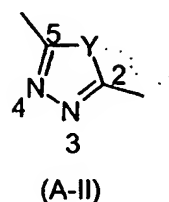
Die gemäß Schema 4 und 5 aufgezeigten Verfahren erlauben also die Herstellung weiterer erfindungsgemäßer Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

X für Sauerstoff

5

und

A für den Rest (A-II)



10

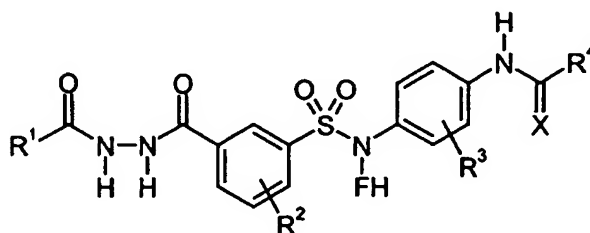
steht, der über eines der Kohlenstoffatome der Positionen 2 oder 5 mit dem benachbarten Phenylring verbunden ist,

und in dem

15

Y für Sauerstoff steht,

indem Hydrazide der allgemeinen Formel [H-2]



[H-2]

20

worin X, R¹, R², R³, R⁴ eine der oben angegebenen Bedeutungen haben,

und

5        FH    für Wasserstoff, eine Amino-Schutzgruppe oder einen polymeren Träger  
steht,

unter Wasserabspaltung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) cyclisiert  
werden.

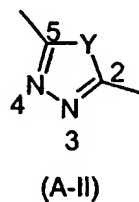
10       Sie erlauben weiter, Verbindungen der allgemeinen Formel (I) herzustellen, worin

X        für Sauerstoff

und

15

A        für den Rest (A-II)



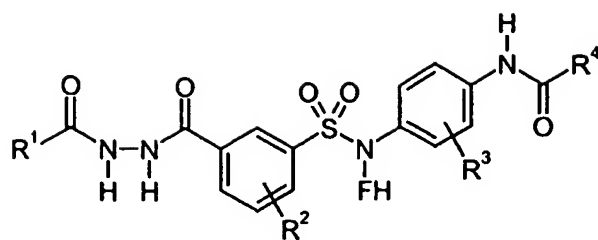
20       steht, der über eines der Kohlenstoffatome der Positionen 2 oder 5 mit dem  
benachbarten Phenylring verbunden ist,

und in dem

Y        für Schwefel steht,

25

indem man Hydrazide der allgemeinen Formel [H-3]



[H-3]

worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

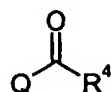
- 5     FH    für Wasserstoff, eine Amino-Schutzgruppe oder einen polymeren Träger steht,

und

- 10     $R^4$     für  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkenoxy oder Aralkoxy steht,

in Gegenwart eines Thio-Donors, vorzugsweise Lawesson's Reagenz, zu solchen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) cyclisiert, in denen Y für Schwefel steht, dann die Gruppe  $-C(O)-R^4$  abgespalten, und abschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel

- 15    meinen Formel



worin  $R^4$  und Q die oben angegebene Bedeutung haben,

20

umsetzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares überraschendes Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung

gegenüber Vertretern der Gruppe der Herpes viridae, besonders gegenüber dem humanen Cytomegalievirus (HCMV). Sie sind somit zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, die durch Herpes viridae, insbesondere von Erkrankungen, die durch humane Cytomegalieviren hervorgerufen werden, geeignet.

5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere viraler Erkrankungen, geeignet sind, verwendet werden.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen aufgrund ihrer Eigenschaften wertvolle Wirkstoffe zur Behandlung und Prophylaxe von humanen Cytomegalievirus-Infektionen und dadurch hervorgerufenen Erkrankungen dar. Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden:

15

1) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei AIDS-Patienten (Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinale Infektionen).

20

2) Behandlung und Prophylaxe von Cytomegalievirus-Infektionen bei Knochenmark- und Organtransplantationspatienten, die an einer HCMV-Pneumonitis, -Enzephalitis, sowie an gastrointestinalen und systemischen HCMV-Infektionen oft lebensbedrohlich erkranken.

25

3) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern.

4) Behandlung einer akuten HCMV-Infektion bei Schwangeren.

30

5) Behandlung der HCMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten bei Krebs und Krebs-Therapie.



Die neuen Wirkstoffe können alleine und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen antiviralen Wirkstoffen wie beispielsweise Gancyclovir oder Acyclovir eingesetzt werden.

**Biologische Testbeschreibungen:**

**in vitro-Wirkung:**

Anti-HCMV- (Anti-Humanes Cytomegalie-Virus) und Anti-MCMV- (Anti-Murines Cytomegalie-Virus) Zytopathogenitätstests:

Die Testverbindungen wurden als 50 millimolare (mM) Lösungen in Dimethylsulfoxid (DMSO) eingesetzt. Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir dienten als Referenzverbindungen. Nach der Zugabe von jeweils 2 µl der 50, 5, 0,5 und 0,05 mM DMSO-Stammlösungen zu je 98 µl Zellkulturmedium in der Reihe 2 A-H in Doppelbestimmung wurden 1:2-Verdünnungen mit je 50 µl Medium bis zur Reihe 11 der 96-Well-Platte durchgeführt. Die Wells in den Reihen 1 und 12 enthielten je 50 µl Medium. In die Wells wurden dann je 150 µl einer Suspension von  $1 \times 10^4$  Zellen (humane Lungenfibroblasten [HELFL]) pipettiert (Reihe 1 = Zellkontrolle) bzw. in die Reihen 2-12 ein Gemisch von HCMV-infizierten und nichtinfizierten HELFL-Zellen (M.O.I. = 0,001 - 0,002), d.h. 1-2 infizierte Zellen auf 1000 nicht-infizierte Zellen. Die Reihe 12 (ohne Substanz) diente als Viruskontrolle. Die End-Testkonzentrationen lagen bei 250 - 0,0005 µM. Die Platten wurden 6 Tage bei 37°C / 5 % CO<sub>2</sub> inkubiert, d.h. bis in den Viruskontrollen alle Zellen infiziert waren (100 % cytopathogener Effekt [CPE]). Die Wells wurden dann durch Zugabe eines Gemisches von Formalin und Giemsa's Farbstoff fixiert und gefärbt (30 Minuten), mit aqua bidest. gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Danach wurden die Platten mit einem Overhead-Mikroskop (Plaque multiplier der Firma Technomara) visuell ausgewertet.

Die folgenden Daten konnten von den Testplatten ermittelt werden:

CC<sub>50</sub> (HELFL) = Substanzkonzentration in µM, bei der im Vergleich zur unbehandelten Zellkontrolle keine sichtbaren cytostatischen Effekte auf die Zellen erkennbar waren;

$EC_{50}$  (HCMV) = Substanzkonzentration in  $\mu M$ , die den CPE (cytopathischen Effekt) um 50 % im Vergleich zur unbehandelten Viruskontrolle hemmt;

SI (Selektivitätsindex) =  $CC_{50}$  (HELF) /  $EC_{50}$  (HCMV).

- 5 Der Anti-MCMV-Test wurde in Abweichung zum vorstehend für HCMV beschriebenen Verfahren mit folgenden Veränderungen durchgeführt: Eine zellfreie Virus-suspension wurde mit einer konzentrierten Zellsuspension (3T3-Mauszellen) gemischt und 15 Minuten zur Adsorption der Viren inkubiert, bevor auf  $1,3 \times 10^5$  Zellen/ml mit Medium verdünnt wurde mit einer End-Multiplizität der Infektion (M.O.I.) von 0,05 – 0,1 und mit je 150  $\mu l$  in die Wells verteilt wurde. Die Inkubationszeit betrug 5 Tage.

Repräsentative Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle 1 wiedergegeben:

**Tabelle 1**

Beispiel Nr.	HELF $CC_{50}$ [ $\mu M$ ]	HCMV $EC_{50}$ [ $\mu M$ ]	SI HCMV	3T3 $CC_{50}$ [ $\mu M$ ]	MCMV $EC_{50}$ [ $\mu M$ ]	SI MCMV
1	110	0,055	2000	33	0,019	1737
2	<16	0,05	<320	0,9	0,045	20
3	<140	0,018	<7778	23	0,008	2875
4	>63	0,01	>6300	11	0,015	733
5	>16	0,016	>1000	>31	0,014	>2214
6	39	0,02	2053	2,9	0,041	71
7	47	0,025	1880	12	0,025	480
8	>2,2	0,02	>110	>3,9	0,024	>163
9	39	0,018	2167	4	0,068	59
10	>3,9	0,008	>488	>7,8	0,007	>975

Beispiel Nr.	HEL CC <sub>50</sub> [µM]	HCMV EC <sub>50</sub> [µM]	SI HCMV	3T3 CC <sub>50</sub> [µM]	MCMV EC <sub>50</sub> [µM]	SI MCMV
11	>16	0,015	>1040	>12	0,002	>5850
12	14	0,058	241	7	0,058	121
13	<8	0,04	<200	<16	0,03	<533
131	>28	0,02	>1555	.		
132	47	0,006	7833	2,3	0,003	767
134	94	0,009	10444	8	0,0047	1617
135	47	0,0052	9039	3	0,011	273

In vivo-Wirkung:

5 MCMV-Letalitätstest:

Tiere:

2-3 Wochen alte weibliche immunkompetente Mäuse (12-14 g), Stamm Balb/C AnN oder CD1 wurden von kommerziellen Züchtern (Bomholtgaard, Iffa, Credo)  
10 bezogen. Die Tiere wurden nicht steril gehalten.

Virusanzucht:

Murines Cytomegalievirus (MCMV), Stamm Smith, wurde *in vivo* wiederholt in weiblichen CD1-Mäusen passagiert. 21 Tage nach intraperitonealer Infektion (2 x  
15 10<sup>4</sup> Plaque Forming Units / 0,2 ml/Maus) wurden die Speicheldrüsen entnommen, im dreifachen Volumen Minimal Essential Medium (MEM) + 10 % foetalem Kälberserum (FKS) aufgenommen und mit Hilfe eines Ultrathurax homogenisiert. Es wurde  
20 10 % DMSO v/v zugegeben, 1 ml-Aliquots hergestellt und die Virussuspension bei -140°C aufbewahrt. Nach serieller Verdünnung des Speicheldrüsenisolats in Zehnerschritten erfolgte die Titerbestimmung in Zellkultur auf NIH 3T3-Zellen nach Fär-

bung mit Giemsalösung, sowie die Bestimmung der letalen Dosis *in vivo* in 2-3 Wochen alten Balb/C Mäusen.

Virusinfektion der Versuchstiere, Behandlung und Auswertung:

- 5 2-3 Wochen alte weibliche immunkompetente Balb/C Mäuse (12-14 g) wurden mit  $3 \times 10^5$  PFU / 0.2 ml/Maus intraperitoneal infiziert. 6 Stunden nach der Infektion beginnend wurden die Mäuse über einen Zeitraum von 5 Tagen zweimal täglich (8.00 und 16.00 Uhr) peroral mit Substanz behandelt. Die Dosis betrug 3, 10, 30 oder 90 mg/kg Körpergewicht, das Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht. Die
- 10 Formulierung der Substanzen erfolgte in Form einer 0,5 %-igen Tylosesuspension mit 2 % DMSO. Im Zeitraum von 4-8 Tagen nach Infektion sterben die placebo-behandelten Kontrolltiere. Die Auswertung erfolgt durch die Ermittlung des Prozentsatzes überlebender Tiere nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe.

15

HCMV Xenograft-Gelfoam®-Modell:

Tiere:

- 3-4 Wochen alte weibliche immundefiziente Mäuse (16-18 g), Fox Chase SCID oder
- 20 Fox Chase SCID-NOD wurden von kommerziellen Züchtern (Bomholtgaard, Jackson) bezogen. Die Tiere wurden unter sterilen Bedingungen (einschließlich Streu und Futter) in Isolatoren gehalten.

Virusanzucht:

- 25 Humanes Cytomegalievirus (HCMV), Stamm DavisSmith, wurde *in vitro* auf humanen embryonalen Vorhautfibroblasten (NHDF-Zellen) angezüchtet. Nach Infektion der NHDF-Zellen mit einer Multiplizität der Infektion (M.O.I) von 0.01 wurden die virusinfizierten Zellen 5-7 Tage später geerntet und in Gegenwart von Minimal Essential Medium (MEM), 10 % foetalem Kälberserum (FKS) mit 10 % DMSO bei
- 30 -140°C aufbewahrt. Nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehner-

schritten erfolgte die Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenten NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot.

Vorbereitung der Schwämme, Transplantation, Behandlung und Auswertung:

- 5 1x1x1 cm große Kollagenschwämme (Gelfoam<sup>®</sup>; Fa. Pease & Lorey, Best.-Nr. 407534; K.T. Chong et al., Abstracts of 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, S. 439) werden zunächst mit Phosphatgepufferter Saline (PBS) benetzt, die eingeschlossenen Luftblasen durch Entgasen entfernt und dann in MEM + 10 % FKS aufbewahrt.  $1 \times 10^6$  virusinfizierte NHDF-
- 10 Zellen (Infektion mit HCMV-Davis M.O.I = 0.01) werden 3 Stunden nach Infektion abgelöst und in 20 µl MEM, 10 % FKS auf einen feuchten Schwamm getropft. 12-13 Stunden später werden die infizierten Schwämme mit 25 µl PBS / 0,1 % BSA / 1 mM DTT mit 5 ng/µl basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) inkubiert. Zur Trans-
- 15 plantation werden die immundefizienten Mäuse mit Avertin narkotisiert, das Rückenfell mit Hilfe eines Trockenrasierers entfernt, die Oberhaut 1-2 cm geöffnet, entlastet und die feuchten Schwämme unter die Rückenhaut transplantiert. Die Operations-
- 20 wunde wird mit Gewebekleber verschlossen. 24 Stunden nach der Transplantation wurden die Mäuse über einen Zeitraum von 8 Tagen zweimal täglich (8.00 und 16.00 Uhr) peroral mit Substanz behandelt. Die Dosis betrug 10 oder 30 mg/kg Körpergewicht, das Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht. Die Formulie-
- 25 rung der Substanzen erfolgte in Form einer 0,5 %-igen Tylosesuspension mit 2 % DMSO. 10 Tage nach Transplantation und 16 Stunden nach der letzten Substanzapplikation wurden die Tiere schmerzlos getötet und der Schwamm entnommen. Die virusinfizierten Zellen wurden durch Kollagenaseverdau (330 U / 1,5 ml) aus dem
- 30 Schwamm freigesetzt und in Gegenwart von MEM, 10 % foetalem Kälberserum, 10 % DMSO bei -140°C aufbewahrt. Die Auswertung erfolgt nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten durch Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenten NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot. Ermittelt wurde die Anzahl infektiöser Viruspartikel nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe.

Der im folgenden beschriebene Test dient der Untersuchung der erfindungsgemäßen Substanzen im Hinblick auf ihr Nebenwirkungspotential bezüglich einer Induktion von Cytochrom P450-Enzymen.

5     **Untersuchung der Induktion von Cytochrom P450-Enzymen in humanen Leberzellkulturen:**

Primäre humane Hepatozyten wurden mit einer Zelldichte von  $2,5 \times 10^5$  Zellen zwischen zwei Schichten von Collagen in 24 well-Mikrotiterplatten bei 37°C bei 5 % CO<sub>2</sub> 8 Tage kultiviert. Das Zellkulturmedium wurde täglich gewechselt.

10

Nach 48 Std. in Kultur wurden die Hepatozyten für 5 Tage in Doppelbestimmung mit unterschiedlichen Konzentrationen der Testsubstanzen im Vergleich mit den Induktoren Rifampicin (50 µM) und Phenobarbital (2 mM) behandelt. Die Endkonzentrationen der Testsubstanzen lagen bei 0,1 - 10 µg/ml.

15

Von den Zellkulturen wurde der induktive Effekt der Testsubstanzen auf die Cytochrom (CYP) P450-Enzyme 1A2, 2B6, 2C19 und 3A4 durch Zugabe der Substrate 7-Ethoxyresorufin (CYP1A2), [<sup>14</sup>C]S-Mephenytoin (CYP2B6 und 2C19) und [<sup>14</sup>C]Testosteron (CYP3A4) am Tag 8 bestimmt. Von den so gemessenen Enzymaktivitäten CYP1A2, 2B6, 2C19 und 3A4 behandelter Zellen im Vergleich zu unbehandelten Zellen wurde das induktive Potential der Testsubstanzen ermittelt.

20

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

25

30

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfs-  
5 lösemittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, parenteral oder topisch, insbesondere perlingual oder intravenös.

10 Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Appli-  
15 kation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 25 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzu-  
20 weichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte  
25 obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.



Abkürzungen:

	Aloc-Cl	Chlorameisensäureallylester
	DCM	Dichlormethan
	DIC	N,N'-Diisopropylcarbodiimid
5	DIEA	Diisopropylethylamin
	DMF	Dimethylformamid
	eq.	Äquivalente
	ges.	gesättigt
	HOAc	Essigsäure
10	HOBt	Hydroxybenzotriazol
	HONSu	N-Hydroxysuccinimid
	i. Vak.	im Vakuum
	MTP	Microtiterplatte
	PS-	Polystyrol-Harz-
15	PyBOP	Benzotriazolyl-N-Oxi-tris(dimethylamino)phosphonium- Hexafluorophosphat
	Rt	Retentionszeit
	RT	Raumtemperatur
	TBABH	Tetrabutylammoniumborhydrid
20	TFA	Trifluoressigsäure
	THF	Tetrahydrofuran
	TMOF	Trimethylorthoformiat

**Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung von Verbindungen der Formel  
25 [A-1] mit Verbindungen der Formel [A-2] (AAV 1):**

1,0 eq [A-1] werden in Dioxan gelöst (0,2 M Lösung), mit 2,5 eq. Pyridin versetzt,  
die Lösung auf 5°C abgekühlt und danach 1,1 eq. [A-2], worin Q vorzugsweise für  
Chlor steht, als 1,0 M Lösung zugetropft. Der Ansatz wird 30 min. bei 5°C weiter-  
30 gerührt, anschließend die Kühlung entfernt und 16 h bei Raumtemperatur nachge-

rührt. Der Ansatz wird auf H<sub>2</sub>O gegeben, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und i. Hochvak. getrocknet.

5     **Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Hydrierung von Verbindungen der Formel [A-3] (AAV 2):**

0,14 mol der Verbindungen [A-3] werden in 500 ml DMF oder Ethanol gelöst und unter Argon mit einer Suspension von 6,0 g 10 %-igem Pd-C versetzt. Anschließend wird bei 3 bar Wasserstoff-Druck hydriert. Sobald der Umsatz vollständig ist (DC-  
10     oder HPLC-Kontrolle), wird der Pd-C-Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Rohprodukte der allgemeinen Formel [B-1] werden ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

15     **Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Sulfonylierung der Verbindungen der allgemeinen Formel [B-1] (AAV 3):**

Unter Argon werden 1,0 eq. der Verbindungen [B-1] in Dioxan (0,2 M Lösung) gelöst und mit 2,5 eq. Pyridin versetzt. Nachdem 30 min. bei Raumtemperatur gerührt wurde, werden 1,1 eq. der Verbindungen der allgemeinen Formel [C-1],  
20     worin Z vorzugsweise für Chlor steht, gelöst in Dioxan (1,0 M Lösung) zugegeben und das Gemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung auf H<sub>2</sub>O gegeben und dreimal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand [C-2] wird i. Hochvak. ge-  
25     trocknet und anschließend ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel [D-1] aus Verbindungen der allgemeinen Formel [C-2] (AAV 4):**

30     Die Verbindungen der Formel [C-2] (1,0 eq.) werden in Ethanol gelöst (0,1 M Lösung), die Lösung mit Hydroxylamin-Hydrochlorid (1,5 eq.) sowie Triethylamin

(1,6 eq.) versetzt, anschließend 4 h unter Rückfluss erhitzt sowie 16 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und 3 x mit Wasser extrahiert, die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand [D-1] wird i. Hochvak. getrocknet.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel [D-1] mit Verbindungen [E-1] (AAV 5):**

1,0 eq. der Verbindungen der allgemeinen Formel [D-1], 1,05 eq. Carbonsäure [E-1] und 1,1 eq. PyBOP werden in THF vorgelegt (0,1 M Lösung), die Suspension mit 1,1 eq. *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und die resultierende Lösung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 10 ml DCM verdünnt und je einmal mit 1 N HCl, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung sowie ges. NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese eines 1,2,4-Oxadiazols aus dem gemäß AAV 5 erhaltenen Rohprodukt (AAV 6):**

1,0 mmol von gemäß AAV 5 erhaltenem Rohprodukt werden in 10 ml DMF aufgenommen und die Lösung auf 110°C erhitzt. Sobald der Umsatz vollständig ist (DC- oder HPLC-Kontrolle, ca. 2-16 h), wird der Ansatz mit DCM verdünnt und zweimal mit  $\text{H}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden zweimal mit DCM extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat) oder durch präparative HPLC gereinigt.

**Allgemeine Arbeitsvorschriften für die Synthesen unter Verwendung von polymeren Trägern:**

5 **Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der 1,3,4-Oxadiazole gemäß Schema 4:**

Die Reaktionen gemäß Schema 4 wurden an einem polymeren Träger mit dem IRORI-System nach der dem Festphasenchemiker geläufigen "Split & Mix"-Methode mit 4 Carbonsäurechloriden, 24 Carbonsäuren sowie beiden meta- bzw. para-Isomeren des Phenylendiamins bzw. Sulfonsäurechlorids durchgeführt. Dabei wurden die ersten beiden Stufen in einem Kolben durchgeführt, die übrigen Stufen in den IRORI-Mini-Kans (100 mg Harz pro Kan).

15 **Synthese der Ausgangsharze (I) und (II) für die Synthesen am polymeren Träger entsprechend Schema 4:**

*Reduktive Aminierung von Formyl-Harz (Fa. Nova Biochem, 0,78 mmol/g):*

20 In einem Kolben wird das Formyl-Harz (1,0 eq.) in TMOF/DMF (100 ml pro 12,5 g Harz) suspendiert und mit dem Diamin (6,0 eq.) versetzt. Die Suspension wird 16 h bei 40°C geschüttelt und anschließend mit einer frisch angesetzten Lösung von TBABH (4,0 eq.) und HOAc (16,0 eq.) in DMF versetzt. Nach 8 h bei RT wird das Lösungsmittel abfiltriert und das Harz erneut mit der Reduktionslösung versetzt. Nach weiteren 16 h bei RT wird das Lösungsmittel abgesaugt und das Harz (I) jeweils 2 x mit je 200 ml 50 %-iger HOAc, DMF, THF sowie DCM gewaschen und  
25 i. Hochvak. getrocknet.

*Sulfonylierung von polymergebundenem Phenylendiamin:*

30 Das Harz (I) (1,0 eq.) wird in THF aufgenommen und mit dem Sulfonsäurechlorid (1,5 eq.) versetzt. Die Suspension wird 16 h bei RT geschüttelt und das Lösungs-

mittel abgesaugt. Anschließend wird das Harz (II) je 2 x mit je 100 ml 50 %-iger HOAc, DMF, THF sowie DCM gewaschen und i. Hochvak. getrocknet.

**Harzvorbereitung für das IRORI-System:**

- 5 Die Harze vom Typ II werden als Suspension (pro 3,0g Harz: 30 ml DMF/DCM 2:1 v/v) in je 96 Mini-Kans verteilt (1 ml Suspension pro Kan), jeweils dreimal mit DCM gewaschen und die Kans i. Vak. getrocknet.

**Reaktionssequenz (IRORI):**

- 10 *Acylierung mit Säurechloriden:*

Die Kans werden sortiert, in THF aufgenommen und mit 5,0 eq. DIEA sowie 5,0 eq. Säurechlorid versetzt, kurz evakuiert, und 3 h bei RT geschüttelt. Danach werden die Reaktionslösungen abgetrennt, die Kans vereinigt und gewaschen (je 2 x 50 %-ige HOAc, DMF, THF, DCM).

15

*Hydrazid-Synthese:*

- Die vereinigten Kans werden in einem Gemisch 2 N NaOH / MeOH / THF (5:7:15 v/v) aufgenommen, kurz evakuiert, und 5 h bei 50°C gerührt. Anschließend werden die Kans gewaschen (je 2 x 50 %-ige HOAc, DMF, THF, DCM) und i. Vak. getrocknet. Danach werden die Kans mit THF aufgenommen, mit 5 eq. DIC sowie 10 eq. HONSu versetzt und 3 h bei RT geschüttelt. Es wird abfiltriert, 2 x mit THF gewaschen und anschließend erneut mit THF aufgenommen und mit 3 eq. Hydrazinhydrat versetzt. Nach weiteren 3 h bei RT wird abgesaugt und die Kans mit je 2 x 50 %-ige HOAc, DMF, THF, DCM, gewaschen.

25

*Acylierung mit Carbonsäuren / DIC / HOBt:*

- Die Carbonsäuren (3 eq.) werden in THF mit 3 eq. DIC, 6 eq. DIEA sowie 6 eq. HOBt versetzt. Nach 60 min Aktivierung bei RT wird die Lösung zu den zuvor sortierten Kans gegeben und 16 h bei RT geschüttelt. Anschließend werden die Kans vereinigt, gewaschen (je 2 x 50 %-ige HOAc, DMF, THF, DCM) und i. Vak. getrocknet.
- 30

*Cyclisierung zum 1,3,4-Oxadiazol:*

Die vereinigten Kans werden in DMF aufgenommen, mit DIC (10 eq.) versetzt, kurz evakuiert und 48 h bei 110°C gerührt. Anschließend werden die Kans gewaschen (je  
5 2 x 50 %-ige HOAc, DMF, THF, DCM) und i. Vak. getrocknet.

*Abspaltung vom polymeren Träger:*

Nach dem Sortieren in IRORI-Abspaltblöcke werden die Kans aufgeschnitten, das Harz in FlexChem-Blöcke verteilt und die Produkte mit je 1,0 ml TFA/DCM (1:1  
10 v/v) 45 min. bei RT in eine Deep-Well-MTP abgespalten. Das Harz wird mit 1 ml DCM nachgewaschen und das Lösungsmittel eingedampft.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der 1,3,4-Thiadiazole gemäß Schema 5:**

15 Die Synthese wird in einem gemischten Ansatz aus Festphasensynthese und Synthese in Lösung durchgeführt.

**Synthese des monosulfonylierten Phenylendiamins:**

Das Phenylendiamin (1,0 eq) wird in THF gelöst (0,4 M Lösung), mit 1,0 eq.  
20 Sulfonsäurechlorid versetzt und die Mischung 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit DCM verdünnt, 2 x mit Wasser extrahiert, die wässrigen Phasen 1 x mit DCM re-extrahiert, die org. Phasen vereinigt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

25 **Anknüpfung an den polymeren Träger und Aufbau des Thiadiazols:**

*Reduktive Aminierung von Formyl-Harz (Fa. Nova Biochem, 0,78 mmol/g):*

In einem Kolben wird das Formyl-Harz (1,0 eq.) in TMOF/DMF (100 ml pro 12,5 g Harz) suspendiert und mit dem sulfonylierten Phenylendiamin (6,0 eq.) versetzt. Die Suspension wird 16 h bei 40°C geschüttelt und anschließend mit einer frisch ange-  
30 setzten Lösung von TBABH (4,0 eq.) und HOAc (16,0 eq.) in DMF versetzt. Nach 8 h bei RT wird das Lösungsmittel abfiltriert und das Harz erneut mit der Reduk-

tionslösung versetzt. Nach weiteren 16 h bei RT wird das Lösungsmittel abgesaugt und das Harz jeweils 2 x mit je 200 ml 50 %-iger HOAc, DMF, THF sowie DCM gewaschen und i. Hochvak. getrocknet.

5     *Acylierung des Harzes:*

In einer Spritze mit PE-Fritte (Fa. MultiSyntech) wird das Harz in THF suspendiert und mit 3,0 eq DIEA und 3,0 eq. Carbonsäurechlorid versetzt. Die Suspension wird 3 h bei RT geschüttelt, dann abgesaugt und das Harz jeweils 2 x mit 50%-iger HOAc, DMF, THF sowie DCM gewaschen.

10

*Hydrazid-Synthese:*

In einer Spritze mit PE-Fritte (Fa. MultiSyntech) wird das Harz in einem Gemisch aus 2 N NaOH / MeOH / THF (5:7:15 v/v) aufgenommen, 5 h bei 50°C gerührt und anschließend gewaschen (je 2 x 50%-ige HOAc, DMF, THF, DCM). Danach wird  
15     das Harz mit THF aufgenommen, mit 5 eq. DIC sowie 10 eq. HONSu versetzt und 3 h bei RT geschüttelt. Es wird abfiltriert, 2 x mit THF gewaschen und anschließend erneut mit THF aufgenommen und mit 3 eq. Hydrazinhydrat versetzt. Nach weiteren 3 h bei RT wird abgesaugt und das Harz gewaschen (je 2 x 50%-ige HOAc, DMF, THF, DCM).

20

*Acylierung des Hydrazids mit Carbonsäuren / DIC / HOBt:*

Die Carbonsäure (3 eq.) werden in THF mit 3 eq. DIC, 6 eq. DIEA sowie 6 eq. HOBt versetzt. Nach 60 min. Aktivierung bei RT wird die Lösung zu dem Harz gegeben (1 ml pro 100 mg Harz) und 16 h bei RT geschüttelt. Anschließend wird abgesaugt  
25     und das Harz gewaschen (je 2 x 50%-ige HOAc, DMF, THF, DCM). Das LC-MS der Probeabspaltung zeigt, dass die Doppelbindung der Allyloxycarbonyl-Gruppe bei dieser Reaktion hydriert wird.

*Thiadiazol-Synthese:*

30     Das Harz wird in Dioxan (1 ml pro 100 mg Harz) vorgelegt, mit 5,0 eq. Lawesson's Reagenz versetzt und die Mischung 3 h bei 90°C gerührt. Anschließend wird abge-

saugt und das Harz jeweils 2 x mit DMF, 50 %-iger HOAc, DMF, THF sowie DCM gewaschen.

*Abspaltung vom polymeren Träger, Abspaltung der Carbamatschutzgruppe und  
5 Synthese des Amids:*

Das Harz wird mit TFA/DCM (1:1 v/v, 1 ml pro 100 mg Harz) behandelt, nach 45 min. abfiltriert und mit DCM (gleiches Volumen) nachgewaschen. TFA und DCM werden i. Vak. entfernt, der Rückstand in Ethanol / 2,5 N NaOH (1:1 v/v,  
10 0,5 M Lösung) aufgenommen, 16 h bei 75°C gerührt, mit DCM verdünnt, 2 x mit Wasser extrahiert, die wässrige Phase mit 1 N HCl auf pH 7 gestellt, die wässrige Phase 3 x mit DCM extrahiert, alle org. Phasen vereinigt, 2 x mit Wasser gewaschen, die org. Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird in THF  
15 aufgenommen, mit 1,05 eq. DIEA sowie 1,05 eq. Säurechlorid versetzt und die Mischung 16 h bei RT geschüttelt. Anschließend wird i. Vak. von flüchtigen Komponenten befreit und das Produkt mittels präparativer HPLC isoliert.

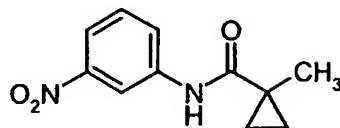


**Ausgangsverbindungen:**

**Beispiel I**

1-Methyl-*N*-(3-nitrophenyl)-cyclopropanamid

5



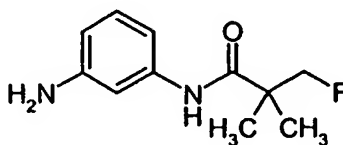
Diese Verbindung wird gemäß AAV 1 aus 80,0 g 3-Nitroanilin hergestellt.

Ausbeute: 107 g (81 % d.Th.)

10

**Beispiel II**

3-Fluor-2,2-dimethyl-*N*-(3-aminophenyl)-propanamid



15

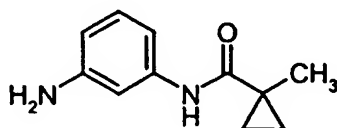
Diese Verbindung wird gemäß AAV 1 und AAV 2 aus 3-Nitroanilin ohne Reinigung der Zwischenstufe hergestellt.

Ausbeute: 85 % d.Th. (über 2 Stufen)

20

**Beispiel III**

1-Methyl-*N*-(3-aminophenyl)-cyclopropanamid

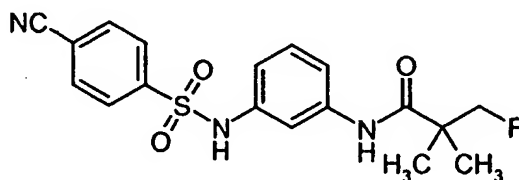


Diese Verbindung wird gemäß AAV 2 aus 107 g der Verbindung aus Beispiel I hergestellt.

Ausbeute: 80 g (87 % d.Th.)

5 **Beispiel IV**

3-Fluor-2,2-dimethyl-N-(3-{{[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}phenyl}-propanamid

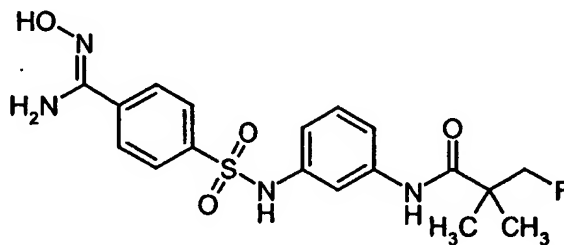


10 Diese Verbindung wird gemäß AAV 3 aus 18,68 g der Verbindung aus Beispiel II hergestellt.

Ausbeute: 19,96 g (78 % d.Th.)

**Beispiel V**

15 N-{3-[[{4-[Amino(hydroxyimino)methyl]phenyl}sulfonyl]amino]phenyl}-3-fluor-2,2-dimethylpropanamid

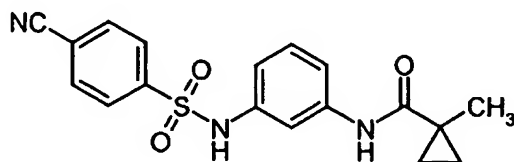


20 Diese Verbindung wird gemäß AAV 4 aus 10,0 g der Verbindung aus Beispiel IV hergestellt.

Ausbeute: 10,5 g (97 % d.Th.)

**Beispiel VI**

N-(3-{{(4-Cyanophenyl)sulfonyl}amino}phenyl)-1-methylcyclopropancarboxamid



5

Diese Verbindung wird gemäß AAV 3 aus 90 g der Verbindung aus Beispiel III hergestellt.

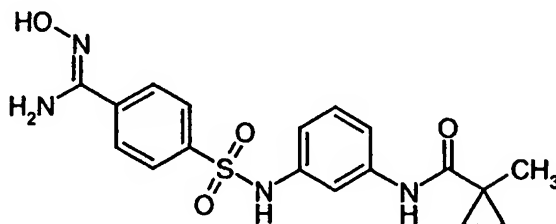
Ausbeute: 150 g Rohprodukt (quant.)

HPLC: Rt = 2.87 min (HPLC-Methode/Instrument 9)

10

**Beispiel VII**

N-{3-[[{4-[Amino(hydroxyimino)methyl]phenyl}sulfonyl]amino]phenyl}-1-methylcyclopropancarboxamid



15

Diese Verbindung wird gemäß AAV 3 aus 168 g der Verbindung aus Beispiel VI (als Rohprodukt) hergestellt.

Ausbeute: 118 g (57 % d.Th.)

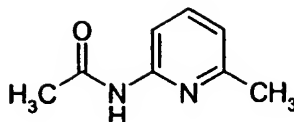
20

HPLC: Rt = 2.7 min (HPLC-Methode/Instrument 5)

MW 388.45; m/z gef.: 389

### Beispiel VIII

#### 2-Aminoacetyl-picolin



5

25,0 g (0,23 mol) 6-Aminopicolin werden in 250 ml Essigsäure gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit 47,2 g (0,46 mol) Essigsäureanhydrid versetzt. Man lässt zunächst bei Eiskühlung noch 30 min. rühren, dann wird das Eisbad entfernt und 16 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Anschließend wird die klare Lösung i. Vak. eingeeengt. Der ölige Rückstand wird im Eisbad kristallisiert und die Kristalle i. Vak. getrocknet.

10

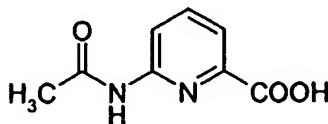
Ausbeute: 28 g (80,6 % d.Th.)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.41 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

15

### Beispiel IX

#### 2-Aminoacetyl-picolinsäure



20

31,0 g (0,21 mol) 2-Aminoacetyl-picolin werden in 310 ml Wasser gelöst, auf 75°C erhitzt und portionsweise über 3 h mit 60,0 g (0,38 mol) Kaliumpermanganat versetzt, so dass die violette Farbe jeweils wieder verschwindet. Es wird 5 h bei 75°C nachgerührt und anschließend das noch heiße Reaktionsgemisch filtriert. Die wässrige Phase wird viermal mit Dichlormethan extrahiert und anschließend die

25

wässrige Phase mit 1 N Salzsäure auf pH = 4 angesäuert. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit 0,1 N Salzsäure gewaschen und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 15,5 g (42 % d.Th.)

HPLC: Rt = 1.11 min (HPLC-Methode/Instrument 3)

5 MW 180.16; m/z gef.: 181

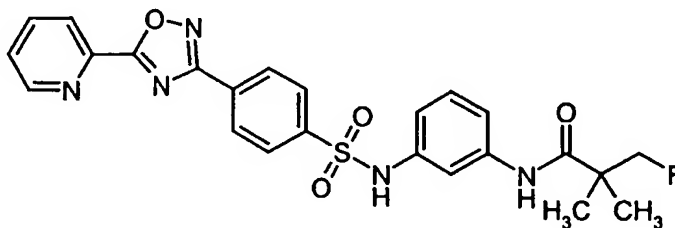
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13.23 (br s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.73 (dd, 1H), 2.12 (s, 3H).

**Ausführungsbeispiele:**

Die im folgenden aufgeführten Ausführungsbeispiele zu 3-verknüpften 1,2,4-Oxadiazolen wurden aus den Verbindungen vom Typ Beispiel V gemäß AAV 5 und AAV 6 hergestellt.

**Beispiel 1**

3-Fluor-2,2-dimethyl-N-{3-[(4-[5-(2-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl)sulfonyl]amino]phenyl}propanamid



In 70 ml THF werden 5,93 g (45,92 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin, 5,65 g (45,92 mmol) Picolinsäure und 23,89 g (45,92 mmol) PyBOP vorgelegt, 30 min. bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 17,05 g (41,74 mmol) des Amidoxims aus Beispiel V versetzt und die Lösung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. eingeeengt, der Rückstand in 50 ml DMF aufgenommen und die Lösung für 4 h bei 110°C gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 300 ml DCM verdünnt und die organische Phase dreimal mit je 200 ml 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sowie einmal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt (43,5 g Rohprodukt). Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (6:4 v/v) gereinigt und nach der Reinigung mit Cyclohexan verrührt, der Feststoff abgesaugt und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 12,59 g (61 % d. Th.) eines weißen Feststoffs

Schmp.: 178,9°C

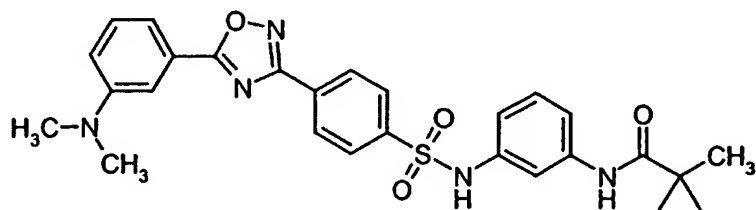
MW 495,53; m/z gef.: 496

HPLC-Rt: 4,38 min. (HPLC-Methode/Instrument: 3)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1,20 (s, 3 H), 1,21 (s, 3 H), 4,48 (d, 2 H), 6,81 (d, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,71-7,78 (m, 1 H), 7,99 (d, 2 H), 8,09-8,18 (m, 1 H), 8,27 (d, 2 H), 8,34 (d, 1 H), 8,86 (d, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 10,43 (s, 1 H).

### Beispiel 2

N-(3-[[[4-{5-[3-(Dimethylamino)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl)sulfonyl]-amino]phenyl)-1-methylcyclopropanecarboxamid



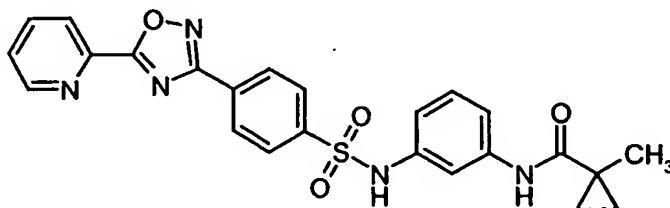
MW 517,61; m/z gef.: 518

HPLC-Rt: 3,25 min. (HPLC-Methode/Instrument: 3)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 0,54-0,64 (m, 2 H), 1,00-1,09 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H), 3,00 (s, 6 H), 6,79 (d, 1 H), 7,02-7,50 (m, 6 H), 7,57 (t, 1 H), 7,97 (d, 2 H), 8,24 (d, 2 H), 9,15 (s, 1 H), 10,34 (s, 1 H).

### Beispiel 3

1-Methyl-N-{3-[[[4-{5-(2-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl)sulfonyl]-amino]phenyl}cyclopropanecarboxamid

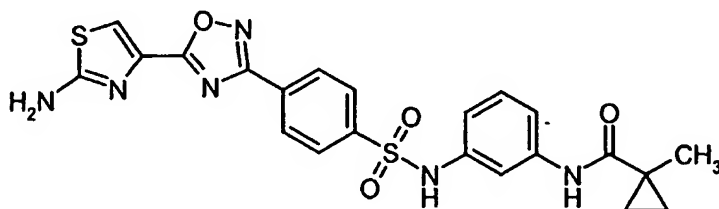


- 20,0 g (51,59 mmol) des entsprechenden Amidoxims, 6,66 g (54,06 mmol) Picolin-  
säure und 29,47 g (56,66 mmol) PyBOP werden in 60 ml THF vorgelegt, die  
Suspension bei Raumtemperatur mit 7,32 g (56,66 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin  
5 versetzt und die resultierende klare Lösung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. An-  
schließend wird der Ansatz mit 250 ml DCM verdünnt und je einmal mit je 250 ml 1  
N HCl, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung sowie ges. NaCl-Lösung extrahiert. Die organische  
Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.  
Das Rohprodukt (25,41 g) wird in 250 ml DMF aufgenommen und die Lösung für  
10 2,5 h bei 110°C gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 250 ml DCM verdünnt  
und die organische Phase zweimal mit je 250 ml H<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten  
wässrigen Phasen werden zweimal mit je 250 ml DCM extrahiert, die organischen  
Phasen vereinigt und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak.  
entfernt (43,5 g Rohprodukt). Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel  
15 60 mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 v/v gereinigt.
- Ausbeute : 18,35 g (75 % d. Th.) eines weißen Feststoffs  
Schmp.: 202°C  
MW 475,53; m/z gef.: 476  
HPLC-Rt: 4,0 min. (HPLC-Methode/Instrument: 6)
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 0,55-0,64 (m, 2 H), 1,00-1,10 (m, 2 H), 1,36  
(s, 3 H), 6,78 (d, 1 H), 7,11 (t, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,70-7,79 (m, 1 H),  
8,08 (d, 2 H), 8,09-8,19 (m, 1 H), 8,26 (d, 2 H), 8,34 (d, 1 H), 8,87 (d, 1 H), 9,17  
(s, 1 H), 10,38 (s, 1 H).



**Beispiel 4**

N-{3-[(4-[5-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl)sulfonyl]-amino]phenyl}-1-methylcyclopropancarboxamid



5

MW 496,57; m/z gef.: 497

HPLC-Rt: 2,508 min. (HPLC-Methode/Instrument: 8)

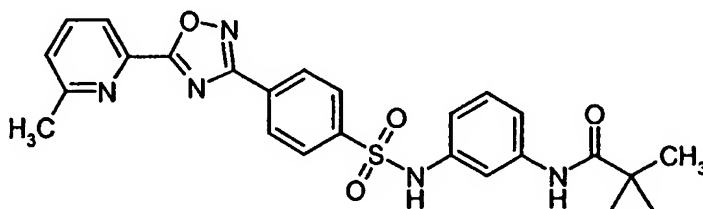
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 0,54-0,64 (m, 2 H), 1,00-1,09 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H), 6,78 (d, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,95 (d, 2 H), 8,19 (d, 2 H), 9,18 (s, 1 H), 10,38 (s, 1 H).

10

**Beispiel 5**

1-Methyl-N-{3-[(4-[5-(6-methyl-2-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl)sulfonyl]amino]phenyl}cyclopropancarboxamid

15



MW 489,55; m/z gef.: 490

HPLC-Rt: 4,76 min. (HPLC-Methode/Instrument: 6)

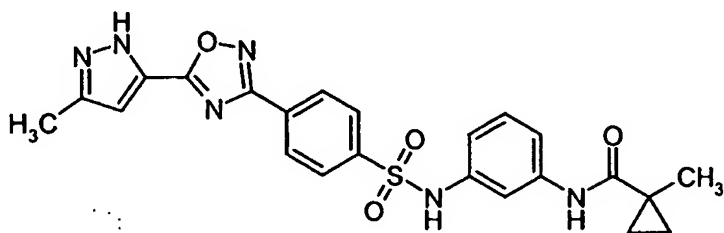
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 0,54-0,63 (m, 2 H), 1,00-1,09 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 6,77 (d, 1 H), 7,10 (t, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,50-7,65 (m, 2 H), 7,92-8,06 (m, 3 H), 8,14 (d, 1 H), 8,25 (d, 2 H), 9,17 (s, 1 H), 10,39 (s, 1 H).

20

**Beispiel 6**

1-Methyl-N-{3-[(4-{5-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)sulfonyl]amino}phenyl}cyclopropanecarboxamid

5



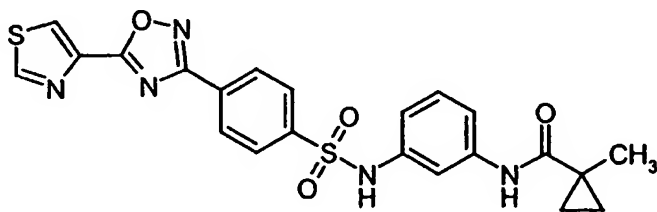
MW 478,53; m/z gef.: 479

HPLC-Rt: 3,77 min. (HPLC-Methode/Instrument: 6)

10 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 0,54-0,65 (m, 2 H), 0,99-1,12 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 6,77 (d, 1 H), 7,10 (t, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,95 (d, 2 H), 8,20 (d, 2 H), 9,16 (s, 1 H), 10,38 (s, 1 H), 13,58 (s, 1 H).

**Beispiel 7**

15 1-Methyl-N-{3-[(4-{5-(1,3-thiazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)sulfonyl]amino}phenyl}cyclopropanecarboxamid



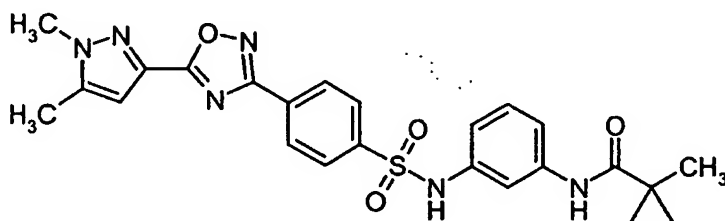
20 MW 481,56; m/z gef.: 482

HPLC-Rt: 2,689 min. (HPLC-Methode/Instrument: 8)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 0,55-0,63 (m, 2 H), 1,01-1,09 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H), 6,77 (d, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,98 (d, 2 H), 8,24 (d, 2 H), 8,95 (d, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 9,40 (d, 1 H), 10,39 (s, 1 H).

### 5 Beispiel 8

N-{3-[(4-[5-(1,5-Dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl)-sulfonyl]amino]phenyl}-1-methylcyclopropanecarboxamid



10

MW 492,56; m/z gef.: 493

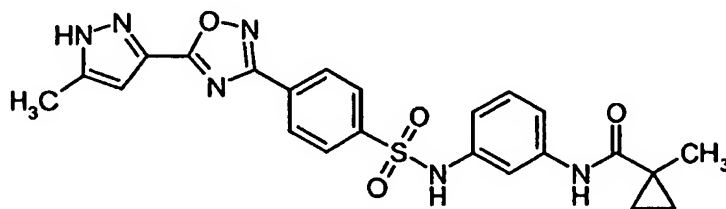
HPLC-Rt: 2,788 min. (HPLC-Methode/Instrument: 8)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 0,53-0,64 (m, 2 H), 0,97-1,12 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 6,77 (d, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 7,11 (t, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,95 (d, 2 H), 8,21 (d, 2 H), 9,18 (s, 1 H), 10,38 (s, 1 H).

15

### Beispiel 9

1-Methyl-N-{3-[(4-[5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl)-sulfonyl]amino]phenyl}cyclopropanecarboxamid



20

MW 478,53; m/z gef.: 479

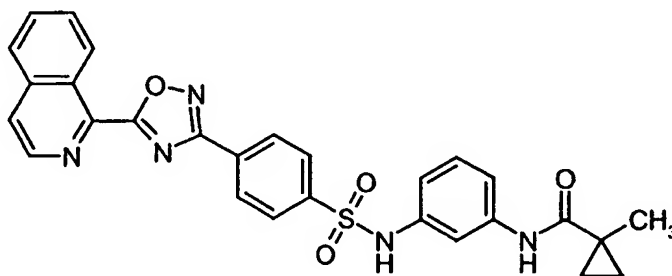
HPLC-Rt: 2,614 min. (HPLC-Methode/Instrument: 8)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 0,57-0,63 (m, 2 H), 1,01-1,08 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 6,75-6,80 (m, 2 H), 7,10 (t, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,96 (d, 2 H), 8,20 (d, 2 H), 9,16 (s, 1 H), 10,38 (s, 1 H), 13,58 (s, 1 H).

5

### **Beispiel 10**

N-{3-[(4-[5-(1-Isochinoliny)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl)sulfonyl]amino]phenyl}-1-methylcyclopropanecarboxamid



10

MW 525,59; m/z gef.: 526

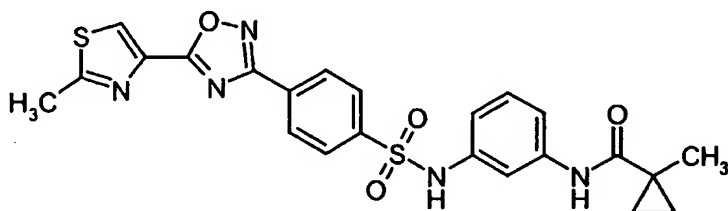
HPLC-Rt: 4,34 min. (HPLC-Methode/Instrument: 5)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 0,54-0,67 (m, 2 H), 0,99-1,11 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H), 6,80 (d, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,86-7,99 (m, 2 H), 8,01 (d, 2 H), 8,15-8,29 (m, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,36 (d, 2 H), 8,82 (d, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 9,26-9,36 (m, 1 H), 10,41 (s, 1 H).

15

**Beispiel 11**

1-Methyl-N-{3-[(4-{5-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)-sulfonyl]amino}phenyl}cyclopropanecarboxamid



5

MW 495,58; m/z gef.: 496

HPLC-Rt: 2,813 min. (HPLC-Methode/Instrument: 8)

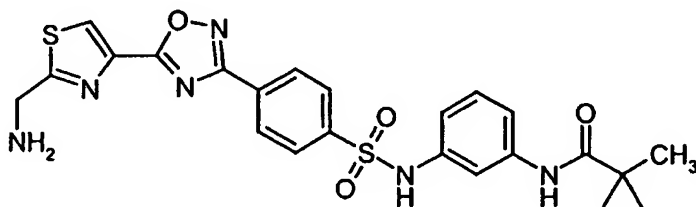
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 0,55-0,63 (m, 2 H), 1,00-1,09 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H), 2,78 (s, 3 H), 6,78 (d, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,97 (d, 2 H), 8,23 (d, 2 H), 8,73 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 13,39 (s, 1 H).

10

**Beispiel 12**

N-(3-[(4-{5-[2-(Aminomethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)-sulfonyl]amino}phenyl)-1-methylcyclopropanecarboxamid

15



MW 510,60; m/z gef.: 511

HPLC-Rt: 1,71 min. (HPLC-Methode/Instrument: 8)

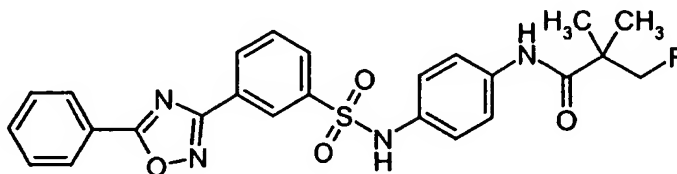
20

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 0,54-0,64 (m, 2 H), 0,99-1,09 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H), 4,09 (s, 2 H), 6,77 (d, 1 H), 7,11 (t, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,96 (d, 2 H), 8,22 (d, 2 H), 8,75 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H).

**Beispiel 13**

3-Fluor-2,2-dimethyl-N-[4-({[3-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]sulfonyl}-amino)phenyl]propanamid

5

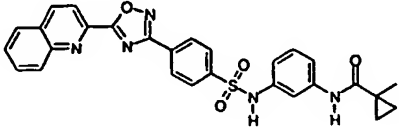
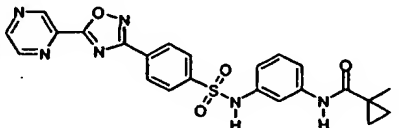
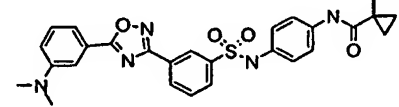
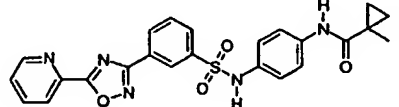
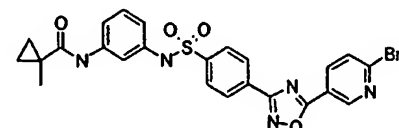
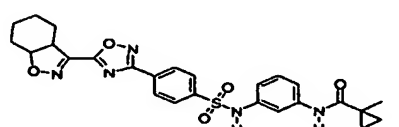
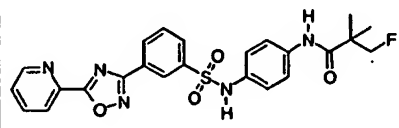


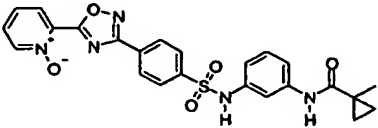
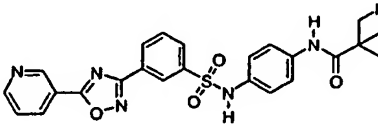
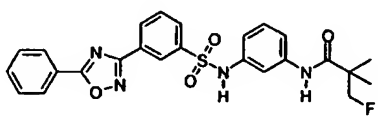
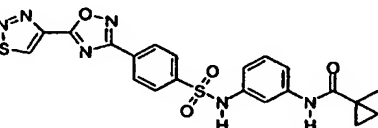
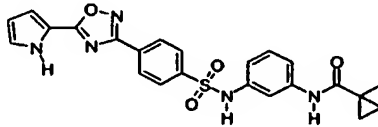
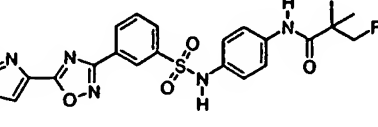
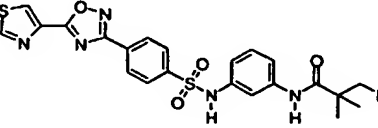
MW 494,54; m/z gef.: 495

HPLC-Rt: 4,8 min. (HPLC-Methode/Instrument: 3)

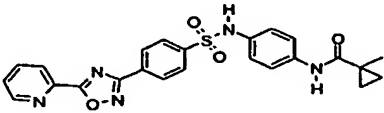
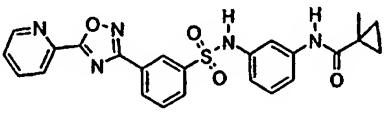
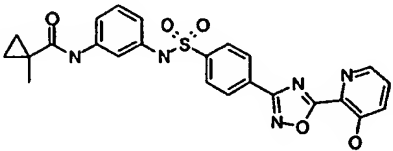
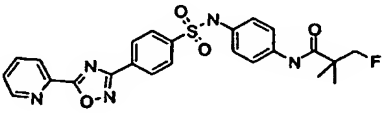
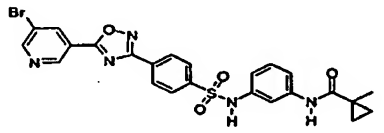
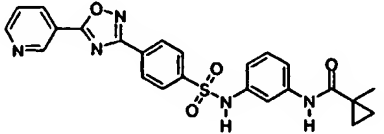
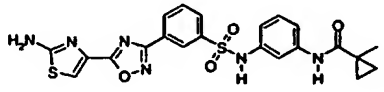
10 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 1,17 (s, 6 H), 4,44 (d, 2 H), 7,04 (d, 2 H), 7,48 (d, 2 H), 7,63-7,81 (m, 4 H), 7,90 (d, 1 H), 8,22 (d, 2 H), 8,30 (d, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 10,31 (s, 1 H).

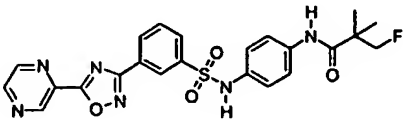
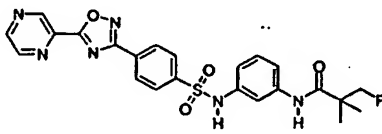
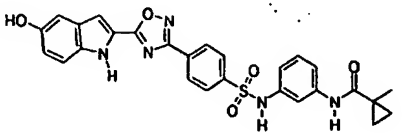
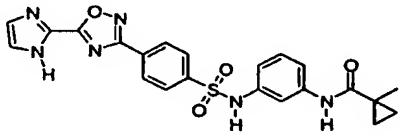
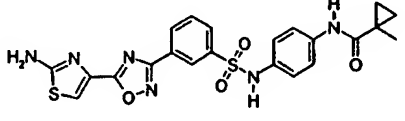
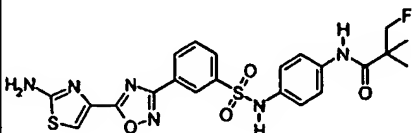
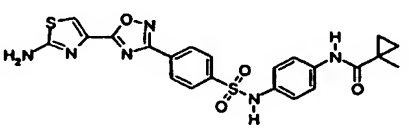
15 Weitere gemäß den erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte, über die Position 3 verknüpfte 1,2,4-Oxadiazol-Derivate sind in Tabelle 2 aufgeführt:

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument	m/z gef. [M+H]
14		525,59	5,03	6	526
15		476,51	2,63	8	477
16		517,61	4,28	3	518
17		475,53	3,90	6	476
18		554,42	4,80	3	554 (79Br)
19		521,60	3,14	8	522
20		495,53	4,34	3	496

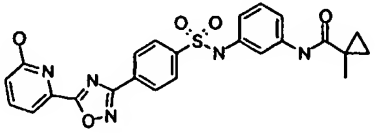
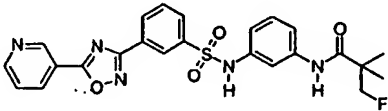
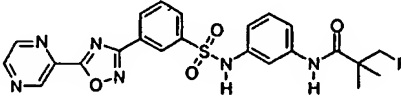
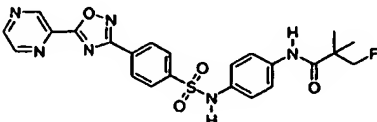
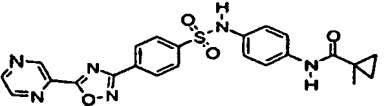
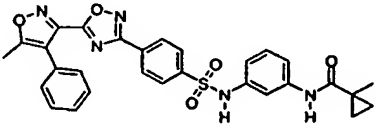
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument	m/z gef. [M+H]
21		491,53	3,40	6	492
22		495,53	4,13	3	496
23		494,54	4,95	3	495
24		482,54	2,72	8	483
25		463,52	2,83	8	464
26		501,56	4,41	3	502
27		501,56	4,96	3	502



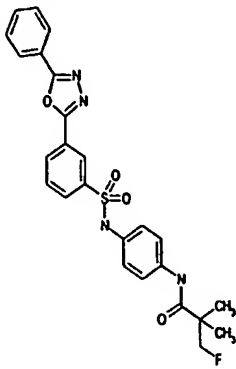
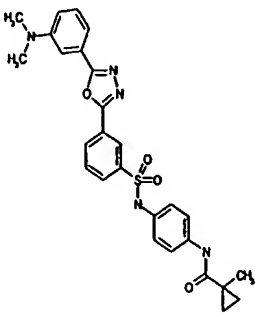
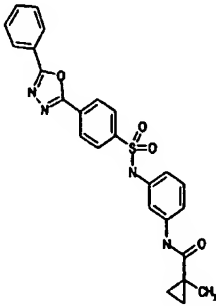
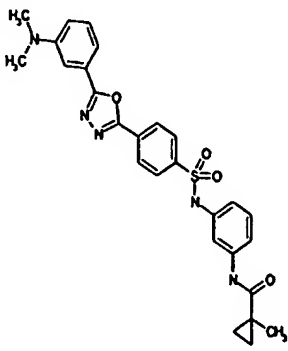
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument	m/z gef. [M+H]
28		475,53	2,66	8	476
29		475,53	2,70	8	476
30		492,00	4,46	3	493
31		495,53	4,44	3	496
32		554,42	4,75	3	555
33		475,53	3,89	6	476
34		496,57	3,65	5	497

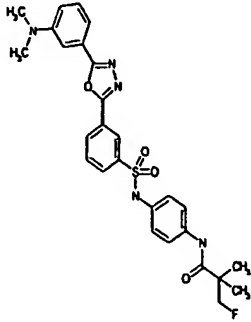
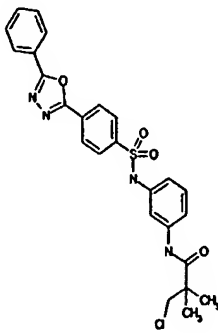
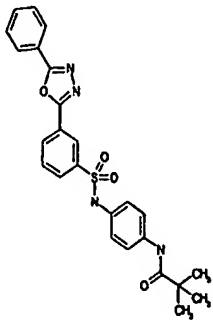
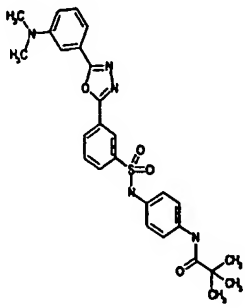
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument	m/z gef. [M+H]
35		496,52	4,30	3	497
36		496,52	4,33	3	497
37		529,58	2,68	8	530
38		464,50	2,36	8	465
39		496,57	2,52	8	497
40		516,58	4,19	3	517
41		496,57	3,59	5	497

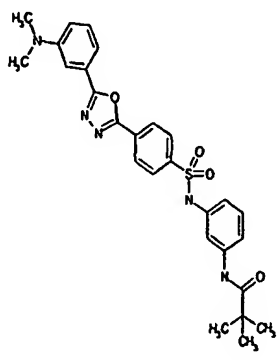
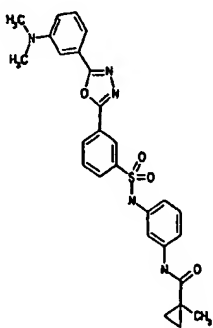
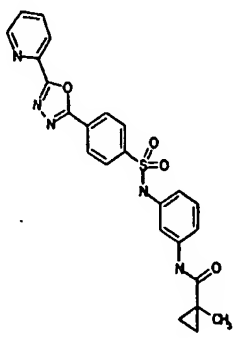
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument	m/z gef. [M+H]
42		509,54	2,69	8	510
43		491,53	3,98	3	492
44		474,54	4,55	6	475
45		495,53	4,17	3	496
46		495,53	4,49	3	496
47		475,52	2,63	8	476
48		494,54	4,87	3	495

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument	m/z gef. [M+H]
49		492,00	4,10	3	493
50		495,53	4,18	3	496
51		496,52	4,32	3	497
52		496,52	4,35	3	497
53		475,52	2,60	8	476
54		555,61	4,64	6	556

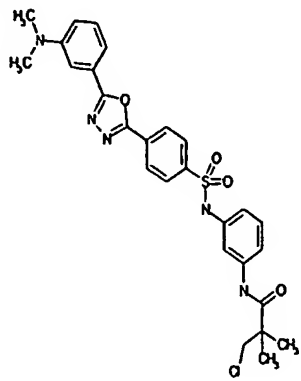
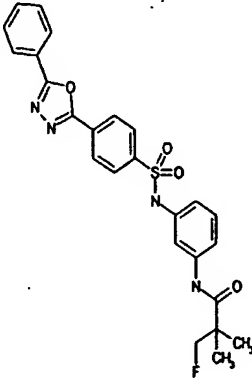
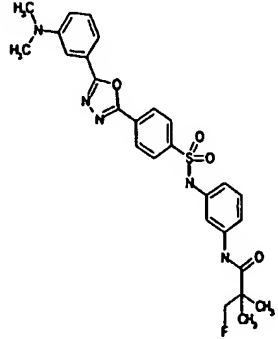
Weitere gemäß den erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte, über die Position 5 verknüpfte 1,3,4-Oxadiazol-Derivate sind in Tabelle 3 aufgeführt:

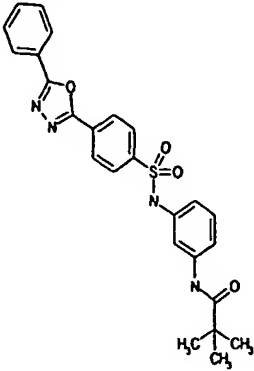
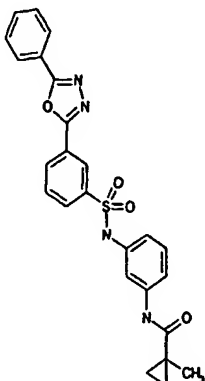
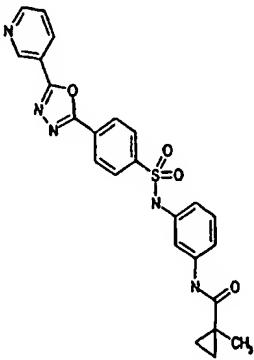
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
55		494,55	495	4,15	6
56		517,61	518	4,26	6
57		474,54	475	4,17	6
58		517,61	518	4,35	6

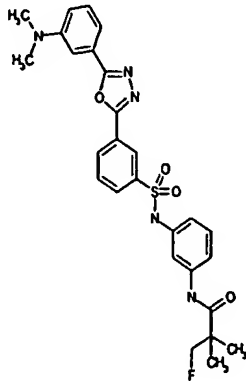
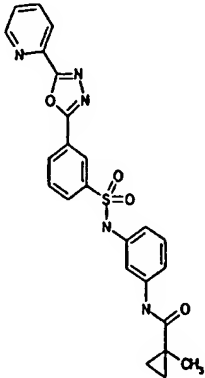
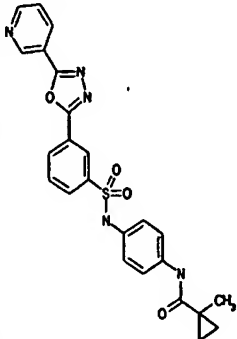
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
59		537,62	538	4,3	6
60		511,00	511, 513 (35Cl, 37Cl)	4,31	6
61		476,56	477	4,23	6
62		519,63	520	4,38	6

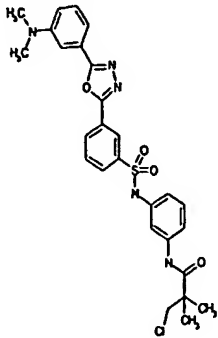
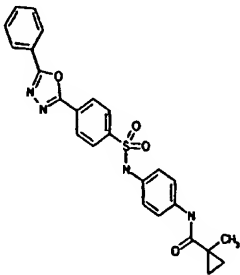
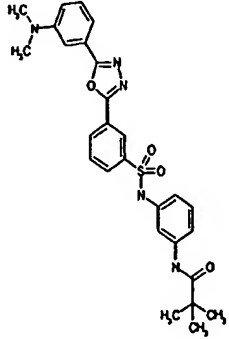
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
63		519,63	520	4,44	6
64		517,61	518	4,33	6
65		475,53	476	3,66	6

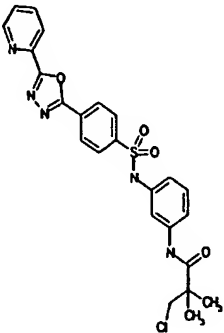
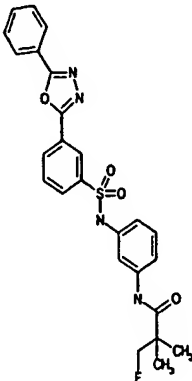
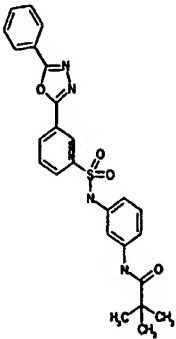


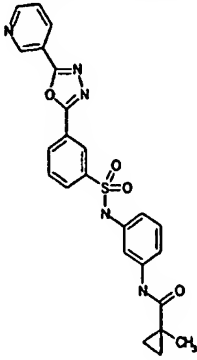
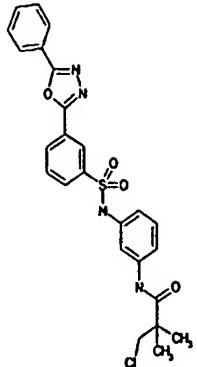
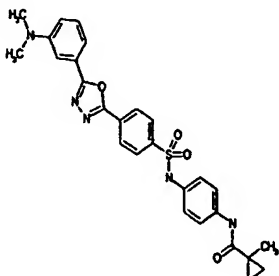
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
66		554,07	554,556 (35Cl, 37Cl)	4,48	6
67		494,55	495	4,20	6
68		537,62	538	4,37	6

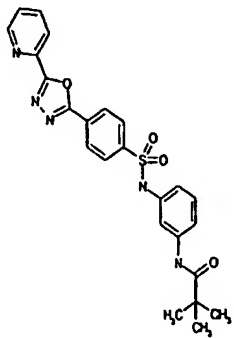
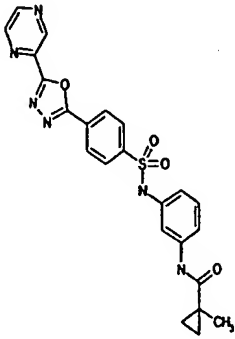
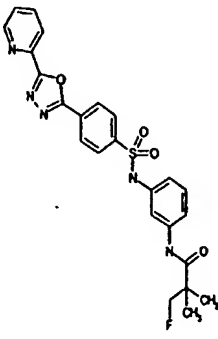
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
69		476,56	477	4,27	6
70		474,54	475	4,17	6
71		475,53	476	3,60	6

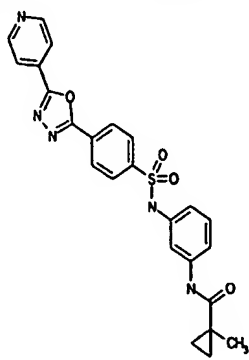
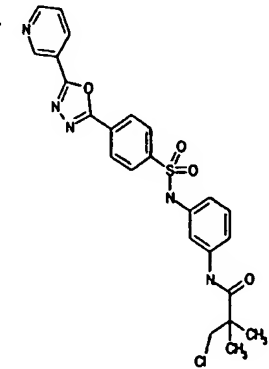
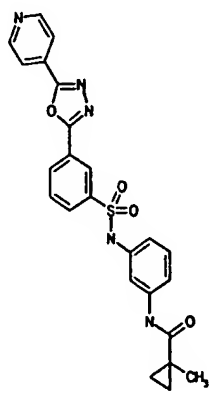
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
72		537,62	538	4,35	6
73		475,53	476	3,69	6
74		475,53	476	3,54	6

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
75		554,07	554,556 (35Cl, 37Cl)	4,47	6
76		474,54	475	4,13	6
77		519,63	520	4,43	6

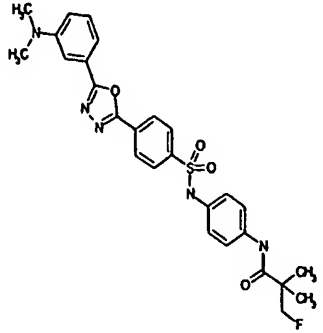
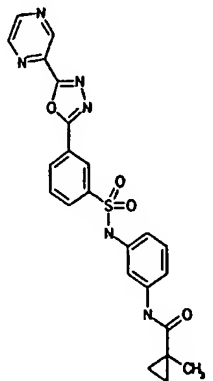
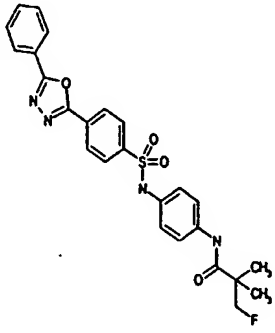
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
78		511,99	512, 514 (35Cl, 37Cl)	3,84	6
79		494,55	495	4,2	6
80		476,56	477	4,28	6

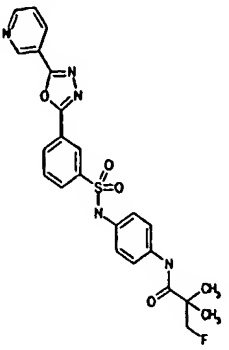
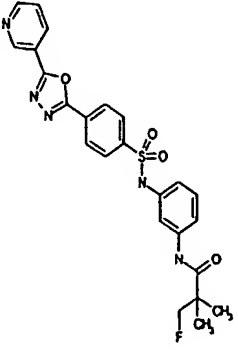
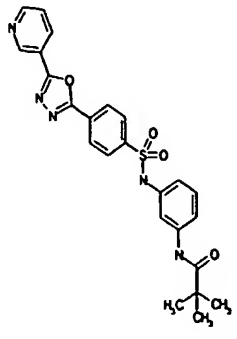
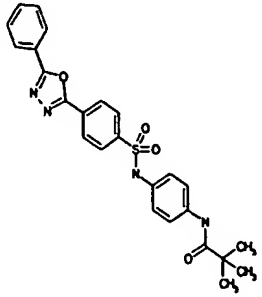
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
81		475,53	476	3,6	6
82		511,00	511,513 (35Cl, 37Cl)	4,32	6
83		517,61	518	4,29	6

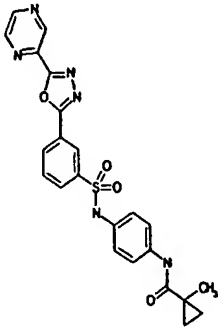
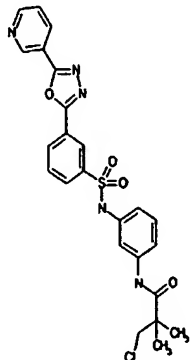
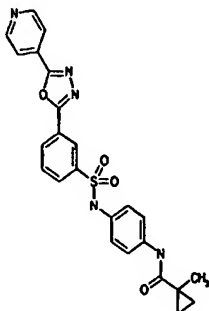
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
84		477,55	478	3,77	6
85		476,52	477	3,56	6
86		495,54	496	3,71	6

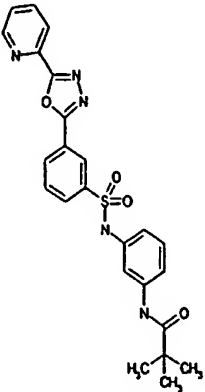
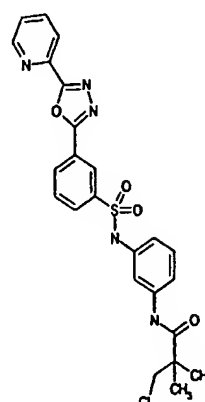
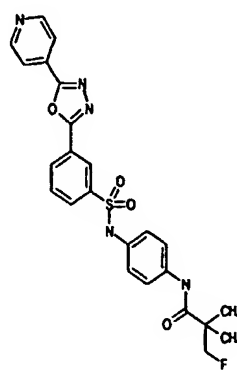
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
87		475,53	476	3,55	6
88		511,99	512, 514 (35Cl, 37Cl)	3,78	6
89		475,53	476	3,55	6

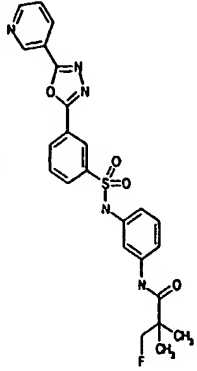
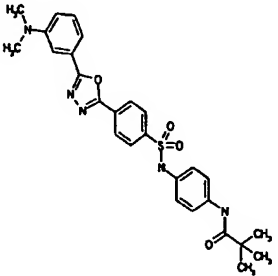
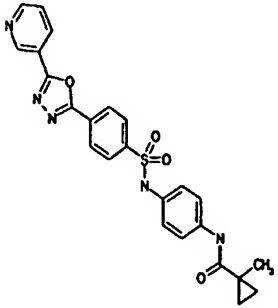


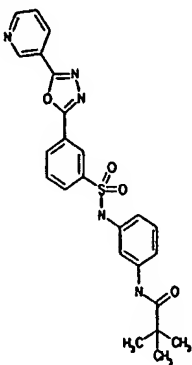
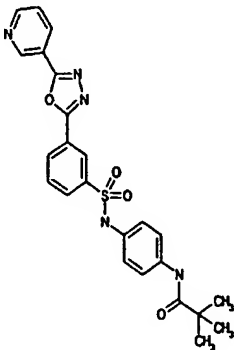
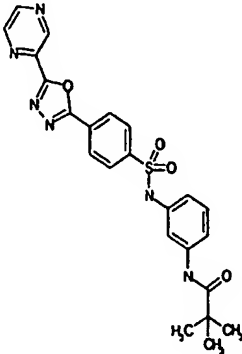
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
90		537,62	538	4,32	6
91		476,52	477	3,57	6
92		494,55	495	4,17	6

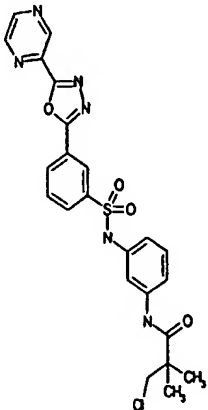
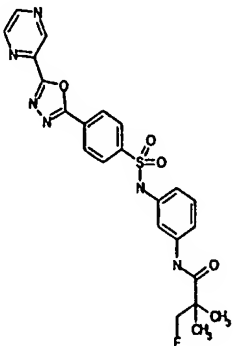
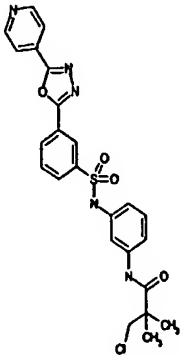
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
93		495,54	496	3,6	6
94		495,54	496	3,64	6
95		477,55	478	3,71	6
96		476,56	477	4,24	6

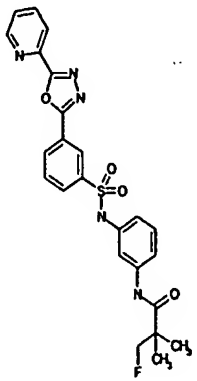
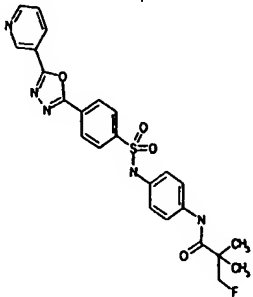
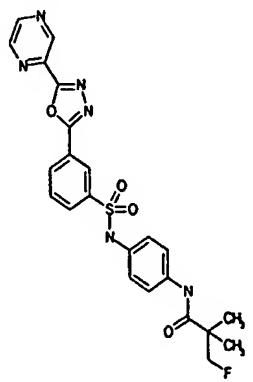
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
97		476,52	477	3,51	6
98		511,99	512, 514 (35Cl, 37Cl)	3,78	6
99		475,53	476	3,48	6

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
100		477,55	478	3,8	6
101		511,99	512, 514 (35Cl, 37Cl)	3,87	6
102		495,54	496	3,54	6

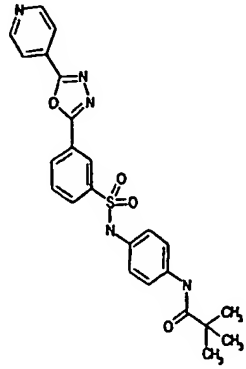
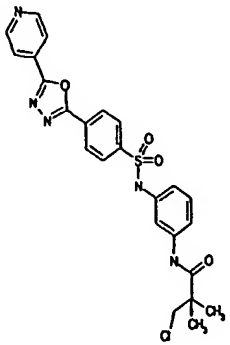
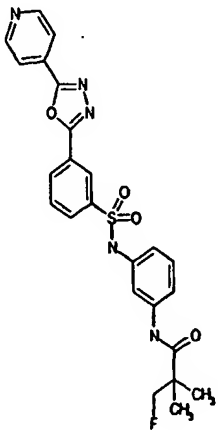
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
103		495,54	496	3,64	6
104		519,63	520	4,4	6
105		475,53	476	3,55	6

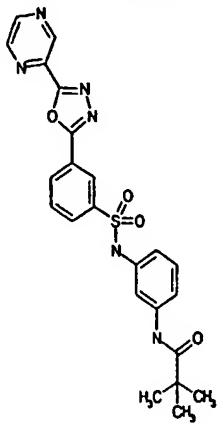
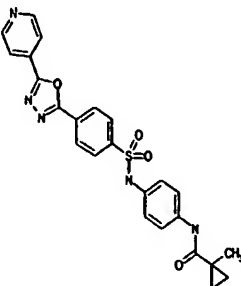
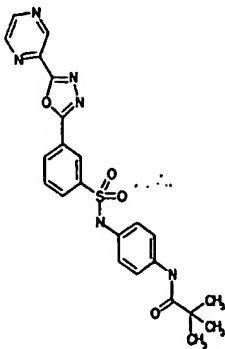
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
106		477,55	478	3,71	6
107		477,55	478	3,67	6
108		478,53	479	3,67	6

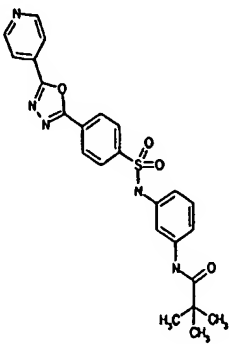
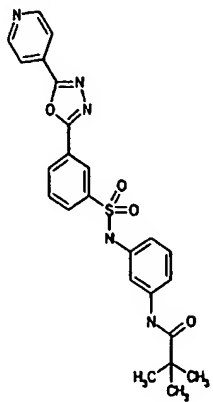
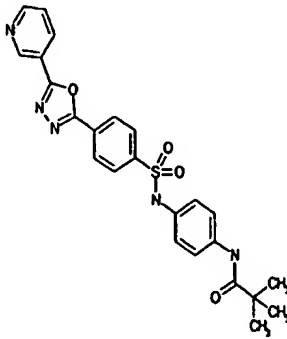
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
109		512,98	513, 515 (35Cl, 37Cl)	3,76	6
110		496,52	497	3,60	6
111		511,99	512, 514 (35Cl, 37Cl)	3,73	6

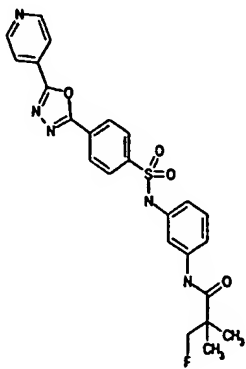
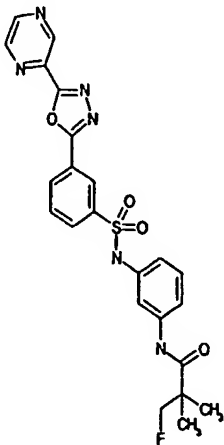
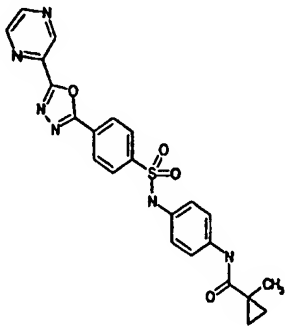
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
112		495,54	496	3,73	6
113		495,54	496	3,6	6
114		496,52	497	3,57	6

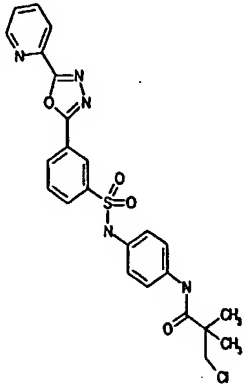
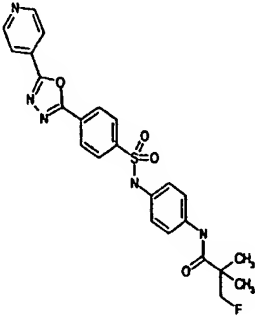
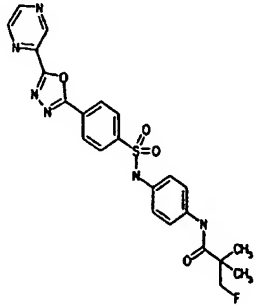


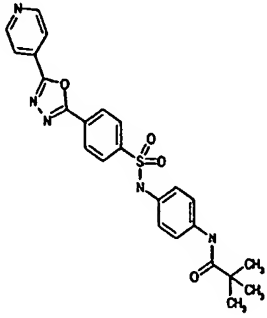
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
115		477,55	478	3,61	6
116		511,99	512, 514 (35Cl, 37Cl)	3,74	6
117		495,54	496	3,59	6

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
118		478,53	479	3,68	6
119		475,53	476	3,5	6
120		478,53	479	3,64	6

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
121		477,55	478	3,66	6
122		477,55	478	3,66	6
123		477,55	478	3,67	6

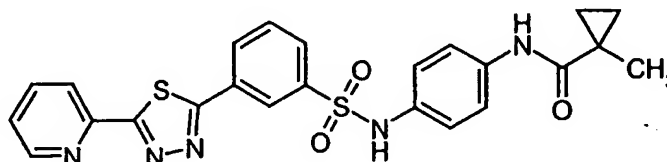
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
124		495,54	496	3,60	6
125		496,52	497	3,61	6
126		476,52	477	3,51	6

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
127		511,99	512, 514 (35Cl, 37Cl)	3,86	6
128		495,54	496	3,55	6
129		496,52	497	3,56	6

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	m/z gef. [M+H]	HPLC-R <sub>t</sub> [min]	HPLC Methode/ Instrument
130		477,55	478	3,62	6

**Beispiel 131**

1-Methyl-N-{4-[(3-[5-(2-pyridinyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl)sulfonyl]amino}-phenyl}cyclopropanecarboxamid



5

MW 491,59; m/z gef.: 490 (ESI-neg.)

HPLC-Rt: 4,03 min. (HPLC-Methode/Instrument: 5)

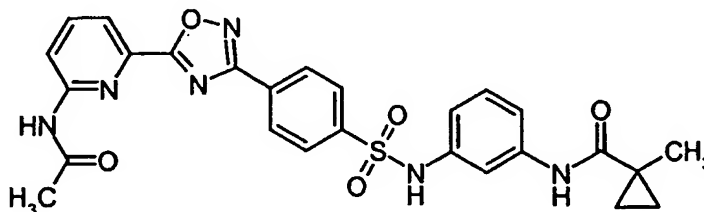
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 0,56-0,59 (m, 2 H), 1,01-1,06 (m, 2 H), 1,34 (s, 3 H), 7,04 (d, 2 H), 7,48 (d, 2 H), 7,63-7,65 (m, 1 H), 7,76 (t, 3H), 7,88 (d, 1H), 8,09 (dt, 1H), 8,26 (dt, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,44 (t, 1H), 8,75-8,77 (m, 1H), 10,10 (s, 1 H), 10,27 (s, 1 H).

10

**Beispiel 132**

N-(3-[[4-{5-[6-(Acetylamino)-2-pyridinyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl)sulfonyl]-amino}phenyl)-1-methylcyclopropanecarboxamid

15



20 In 50 ml THF werden 8.1 g (20.85 mmol) des Amidoxims aus Beispiel VII vorgelegt, dann 4.13 g (22.94 mmol) 2-Aminoacetylpicolinsäure (Beispiel IX) und 16.28 g (31.28 mmol) PyBOP zugegeben und schließlich 2.96 g (22.94 mmol) N,N-Diisopropylethylamin zugetropft. Der Ansatz wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt, dann das Reaktionsgemisch i. Vak. eingengt, in Dichlormethan aufgenommen und

nacheinander je einmal mit 1 N Salzsäure und ges. Kochsalz-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand (8.26 g) wird in 75 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und 4 h bei 115°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 200 ml Ethylacetat zugegeben, 1x mit 1 N Salzsäure, 1x mit ges. Kochsalz-Lösung, 2x mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 1x mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen. Dabei setzt in der organischen Phase eine Kristallisation ein. Die organische Phase wird daher 30 min. stehen gelassen, die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und mit Methanol nachgewaschen [1. Fraktion, Ausbeute: 5.04 g (23% d.Th.)]. Die Mutterlauge wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Durch Verrühren mit Dichlormethan erhält man zwei weitere Fraktionen kristallinen Produktes [Fraktion 2, Ausbeute: 3.5 g (16% d.Th.); Fraktion 3, Ausbeute: 1.1 g (5% d.Th.)]. Die restliche Mutterlauge enthält weiteres Produkt, welches chromatographisch gereinigt werden kann [Ausbeute: 1.01 g (5% d.Th.)].

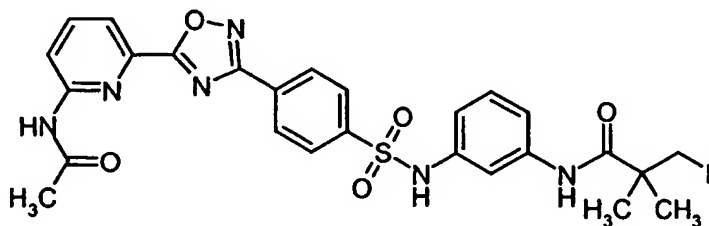
HPLC: Rt = 4.42 min (HPLC-Methode/Instrument 3)

MW 550.59; m/z gef.: 551

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11.00 (s, 1H); 10.41 (s, 1H); 9.18 (s, 1H); 8.40 (dd, 1H); 8.24 (d, 2H); 8.14-9.97 (m, 4H); 7.57 (t, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.12 (t, 1H); 6.78 (d, 1H); 2.15 (s, 3H); 1.37 (s, 3H); 1.08-1.03 (m, 2H); 0.62-0.57 (m, 2H).

### Beispiel 133

N-(3-[[[4-{5-[6-(Acetylamino)-2-pyridinyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl)sulfonyl]-amino]phenyl)-3-fluor-2,2-dimethylpropanamid

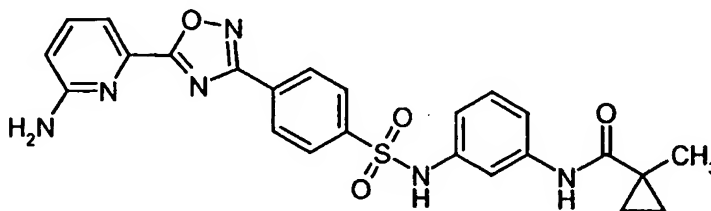




- In 100 ml THF werden 7.80 g (19.1 mmol) des Amidoxims aus Beispiel V vorgelegt, dann 3.78 g (21.0 mmol) 2-Aminoacetylpicolinsäure und 14.91 g (28.6 mmol) PyBOP zugegeben und schließlich 2.71 g (21.0 mmol) N,N-Diisopropylethylamin zugetropft. Der Ansatz wird 16 h bei 40°C gerührt, dann das Reaktionsgemisch i.
- 5 Vak. eingeengt, in Ethylacetat aufgenommen und nacheinander je zweimal mit 1 N Salzsäure und ges. Kochsalz-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. eingeengt. Das Produkt wird durch Filtration an Kieselgel 60 mit Ethylacetat als Laufmittel gereinigt. Das so erhaltene Produkt (9.9 g) wird in 90 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und 4 h bei 115°C
- 10 gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, 200 ml Ethylacetat zugegeben, 1x mit 1 N Salzsäure, 1x mit ges. Kochsalz-Lösung, 2x mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 1x mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Beim Einengen bildet sich ein Niederschlag,
- 15 worauf die Suspension mit Dichlormethan verdünnt wird, der Niederschlag abgetrennt und mit Dichlormethan nachgewaschen wird.
- Ausbeute: 5.4 g (55% d.Th.)
- HPLC: Rt = 4.44 min (HPLC-Methode/Instrument 3)
- MW 552.58; m/z gef.: 553
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.99 (s, 1H); 10.43 (s, 1H); 9.36 (s, 1H); 8.40 (dd, 1H); 8.25 (d, 2H); 8.13-7.98 (m, 4H); 7.59 (t, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.15 (t, 1H); 6.81 (d, 1H); 4.48 (d, 1H); 2.16 (s, 3H); 1.21 (s, 6H).

**Beispiel 134**

N-{3-[(4-{5-(6-Amino-2-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)sulfonyl]amino}-  
phenyl}-1-methylcyclopropanecarboxamid



5

15 g (28.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 132 werden in 370 ml Ethanol  
suspendiert und mit 279 ml (281.7 mmol) 1 N Natronlauge versetzt. Der Ansatz wird  
5 h bei 45°C gerührt (Suspension löst sich leicht auf), anschließend wird das  
10 Gemisch im Eisbad mit 1 N Salzsäure auf pH = 5 eingestellt, die ausgefallenen  
Kristalle abfiltriert, mit Wasser sowie mit Ethanol gewaschen und 16 h im Hoch-  
vakuum bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 12 g (85,5% d.Th.)

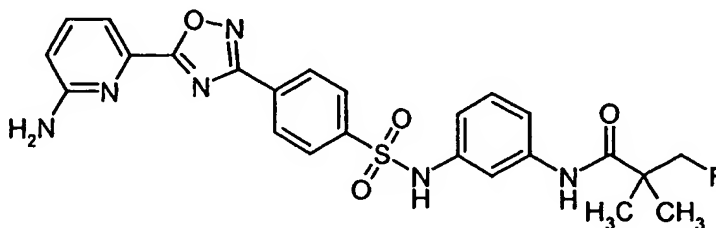
HPLC: Rt = 4.06 min (HPLC-Methode/Instrument 3)

15 MW 490.54; m/z gef.: 491

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.40 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 8.21 (d, 2H); 7.96  
(d, 2H); 7.68-7.43 (m, 3H); 7.25 (d, 1H); 7.10 (t, 1H); 6.76 (t, 2H); 6.56 (d, 2H); 1.36  
(s, 3H); 1.08-1.03 (s, 2H); 0.62-0.57 (m, 2H).

**Beispiel 135**

N-{3-[(4-{5-(6-Amino-2-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)sulfonyl]amino}-phenyl}-3-fluor-2,2-dimethylpropanamid



5

19.3 g (34.9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 133 werden in 290 ml eines Gemisches Wasser / konz. Salzsäure (1:1 v/v) aufgenommen und die Suspension 4 h bei 100°C gerührt. Anschließend wird die Suspension filtriert, der Filterkuchen zwischen ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Ethylacetat verrührt, die organische Phase abgetrennt, einrotiert und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt [Kieselgel 60, Laufmittel Toluol/Aceton (8:2 v/v)]. Um anhaftende Lösungsmittel-Rückstände zu entfernen, werden die sauberen Fraktionen vereinigt (6.8 g), in 130 ml 1 N Natronlauge bei 0°C gelöst (trübe Lösung) und diese Lösung mit 1 N Salzsäure auf pH = 5 angeäuert. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

10

15

Ausbeute: 6.4 g (36 % d.Th.)

HPLC: Rt = 4.09 min (HPLC-Methode/Instrument 3)

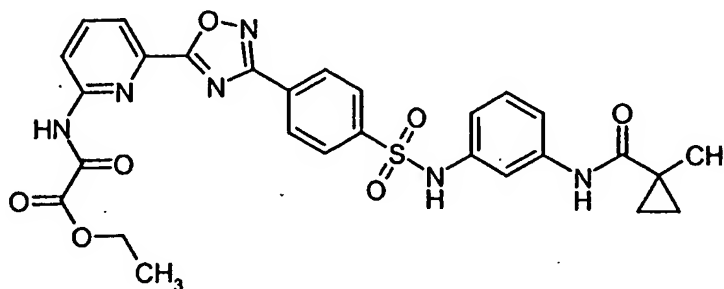
MW 510.55; m/z gef.: 511

20

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.42 (s, 1H); 9.33 (s, 1H); 8.21 (d, 2H); 7.97 (d, 2H); 7.64 (t, 1H); 7.53 (s, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.12 (t, 1H); 6.78 (d, 1H); 6.73 (d, 1H); 6.57 (s, 2H); 4.48 (d, 2H); 1.21 (s, 6H).

**Beispiel 136**

((6-[3-(4-(((3-(((1-Methylcyclopropyl)carbonyl)amino)phenyl)amino)sulfonyl)-phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-pyridinyl)amino)(oxo)-essigsäureethylester



5

Unter Argon werden 400 mg (0.82 mmol) der Verbindung aus Beispiel 134 in 12 ml  
Dichlormethan gelöst und unter Rühren 70 mg (0.09 mmol) Pyridin sowie 150 mg  
(1.1 mmol) Oxalsäuremonoethylesterchlorid zugegeben. Die Lösung wird 30 min bei  
10 Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 25 ml  
pH 7-Puffer gegeben, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert und  
die vereinigten organischen Phasen je zweimal mit ges. Kochsalz-Lösung, Natrium-  
hydrogencarbonat-Lösung und ges. Kochsalz-Lösung gewaschen. Die organische  
Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das  
15 Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel 60 mit Toluol/Ethylacetat (1:1  
v/v) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 349 mg (72% d.Th.)

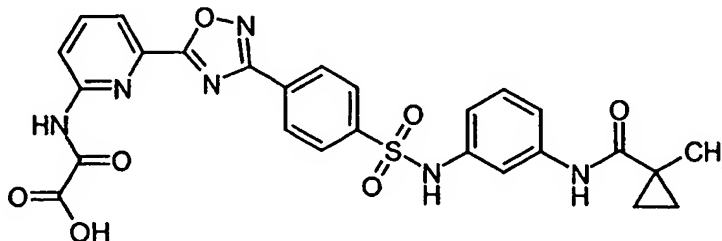
HPLC: Rt = 4.57 min (HPLC-Methode/Instrument 3)

MW 590.61; m/z gef.: 591

20 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11.41 (s, 1H); 10.42 (s, 1H); 9.20 (s, 1H); 8.28-  
8.16 (m, 6H); 8.00 (d, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.13 (t, 1H); 6.79 (d, 1H); 4.32  
(q, 2H); 1.37-1.29 (m, 6H); 1.08-1.03 (m, 2H); 0.63-0.58 (m, 2H).

**Beispiel 137**

((6-[3-(4-{{(3-{{(1-Methylcyclopropyl)carbonyl}amino}phenyl)amino}sulfonyl)-phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-pyridinyl}amino)(oxo)-essigsäure



5

152 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 136 werden in 7.5 ml Dioxan aufgenommen und mit 0.75 ml (0.75 mmol) 1 N Natronlauge versetzt. Es wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 1 N Salzsäure vorsichtig auf pH = 7 angesäuert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC (CromSil C18, 250x30 mm, Fluß 50 ml/min, Runtime 35 min, Detektion bei 254 nm, Gradient 10% Acetonitril @ 3 min -> 90% Acetonitril @ 31 min -> 90% Acetonitril @ 34 min -> 10% Acetonitril @ 34.01 min) gereinigt.

Ausbeute: 35 mg (24 % d.Th.)

15 HPLC: Rt = 4.23 min (HPLC-Methode/Instrument 3)

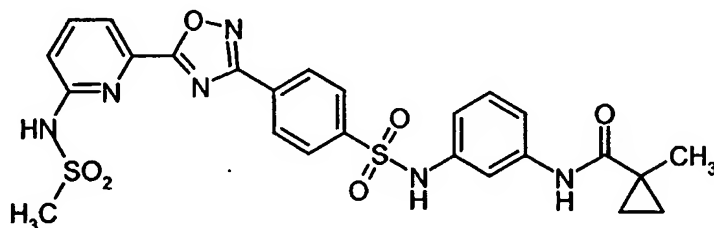
MW 562,56; m/z gef.: 563

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11.71 (s, 1H); 10.40 (s, 1H); 9.16 (s, 1H); 8.40 (d, 1H); 8.26 (d, 2H); 8.13 (t, 1H); 8.04-7.94 (m, 3H); 7.53 (s, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.14 (t, 1H); 6.77 (d, 1H); 1.36 (s, 3H); 1.08-1.03 (m, 2H); 0.62-0.57 (m, 2H).

20

**Beispiel 138**

1-Methyl-N-[3-({[4-(5-{6-[(methylsulfonyl)amino]-2-pyridinyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]sulfonyl}amino)phenyl]cyclopropanecarboxamid



5

200 mg (0.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 134 werden in 10 ml THF gelöst und unter Argon mit 0.5 ml (6.18 mmol) Pyridin sowie 90 mg (0.75 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Das Gemisch wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt, dann i. Vak. das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in 5 ml Methanol aufgenommen, erneut i. Vak. eingeeengt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC (CromSil C18, 250x30 mm, Fluß 50 ml/min, Runtime 35 min, Detektion bei 254 nm, Gradient 10% Acetonitril @ 3 min -> 90% Acetonitril @ 31 min -> 90% Acetonitril @ 34 min -> 10% Acetonitril @ 34.01 min) gereinigt.

15 Ausbeute: 82 mg (30% d.Th.)

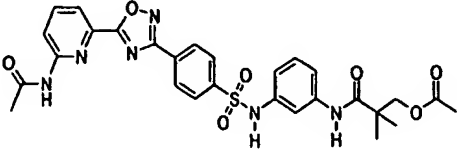
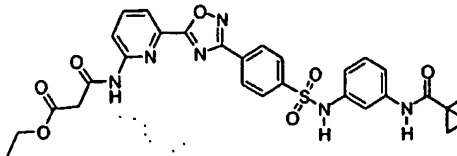
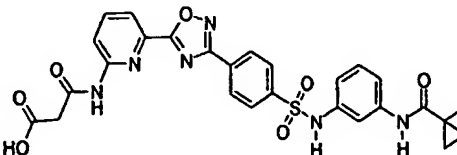
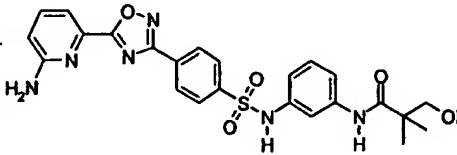
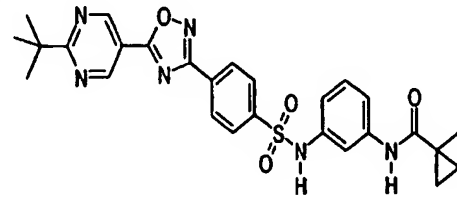
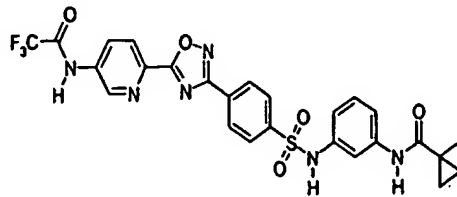
HPLC: Rt = 4.30 min (HPLC-Methode/Instrument 3)

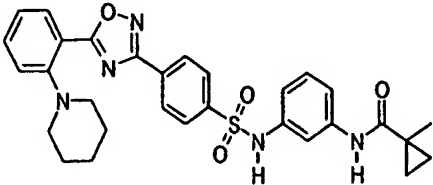
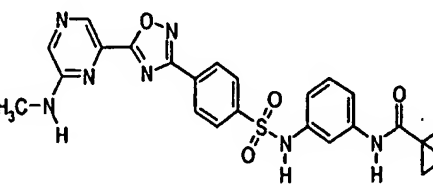
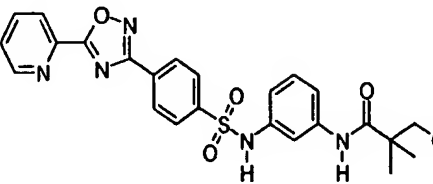
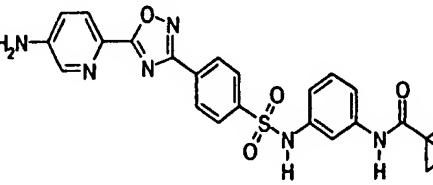
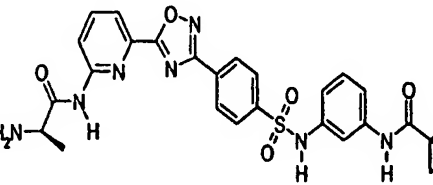
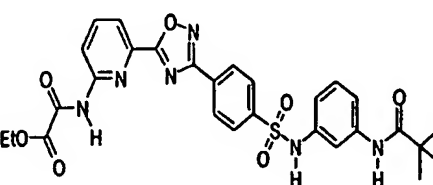
MW 588.64; m/z gef.: 589

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.99 (br s, 1H); 10.48 (br s, 1H); 9.36 (s, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.09-7.96 (m, 4H); 7.59-7.57 (m, 1H); 7.33-7.11 (m, 6H); 6.81 (d, 1H); 4.43 (d, 2H); 3.48 (s, 3H); 1.27-1.14 (m, 6H).

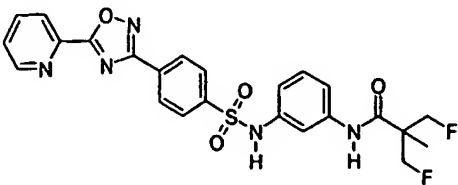
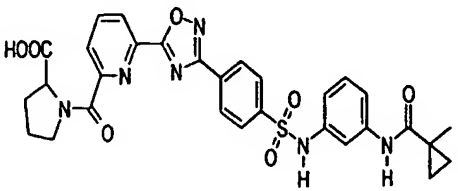
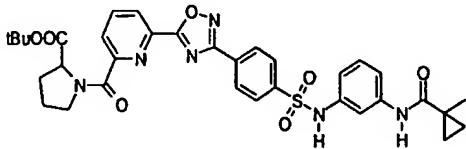
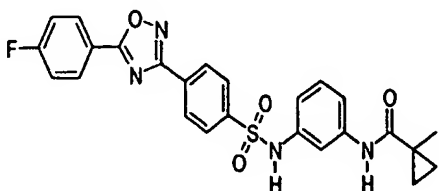
20

Weitere gemäß den erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte, über die Position 3 verknüpfte 1,2,4-Oxadiazol-Derivate sind in Tabelle 4 aufgeführt:

Bsp.- Nr.	Struktur	MW	m/z gef.	HPLC Rt [min]	HPLC Methode
139		592	593	2,45	8
140		604	605	2,59	8
141		576	577	2,4	8
142		508	509	2,22	8
143		532			
144		586			

Bsp.- Nr.	Struktur	MW	m/z gef.	HPLC Rt [min]	HPLC Methode
145		559	560	2,72	8
146		505	506	4,38	3
147		490			
148		535			
149		561	562	4,05	3
150		610	611	4,59	3



Bsp.- Nr.	Struktur	MW	m/z gef.	HPLC Rt [min]	HPLC Methode
151		513	514	2,49	8
152		616	617		
153		672	673	4,61	3
154		492	493	2,79	8

Die in den Ausführungsbeispielen und Tabellen aufgeführten Verbindungen wurden unter Anwendung der im folgenden beschriebenen LC-MS- und HPLC-Verfahren charakterisiert:

5     **Methode 1:**

Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 ml min<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.01 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: → 0.5 min 98 % A → 4.5 min 10 % A → 6.5 min 10 % A

10    **Methode 2:**

Säule: Kromasil C18 60 x 2 mm, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 ml min<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.01 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: → 0.5 min 90 % A → 4.5 min 10 % A → 6.5 min 10 % A

15    **Methode 3:**

Säule: Kromasil C18 60 x 2 mm, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 ml min<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.005 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: → 0.5 min 98 % A → 4.5 min 10 % A → 6.5 min 10 % A

20    **Methode 4:**

Säule: Symmetry C18 2.1 x 150 mm, Säulenofen: 50°C, Fluss = 0.6 ml min<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.6 g 30 %-ige HCl / 1 Wasser, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: 0.0 min 90 % A → 4.0 min 10 % A → 9 min 10 % A

25    **Methode 5:**

LC-MS: MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Säule: Symmetry C18 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 ml min<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10 % A → 4 min 90 % A → 6 min 90 % A

**Methode 6:**

LC-MS: MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ

Säule: Symmetry C18 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 ml  $\text{min}^{-1}$ , Eluent A =  $\text{CH}_3\text{CN}$  + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1 %

5 Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10 % A  $\rightarrow$  4 min 90 % A  $\rightarrow$  6 min 90 % A

**Methode 7:**

LC-MS: MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

10 Säule: Symmetry C18 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 ml  $\text{min}^{-1}$ , Eluent A =  $\text{CH}_3\text{CN}$  + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5 % A  $\rightarrow$  1 min 5 % A  $\rightarrow$  5 min 90 % A  $\rightarrow$  6 min 90 % A

**Methode 8:**

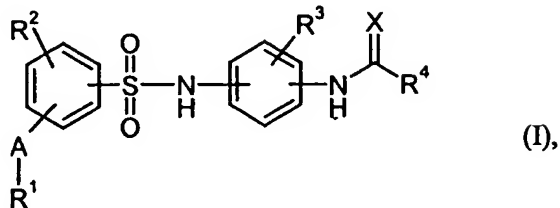
15 Säule: Symmetry C18 2.1 x 150 mm, Säulenofen: 50°C, Fluss = 0.9 ml  $\text{min}^{-1}$ , Eluent: A = 0.3 g 30 %-ige HCl / 1 Wasser, B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ , Gradient: 0.0 min 90 % A  $\rightarrow$  3.0 min 10 % A  $\rightarrow$  6.0 min 10 % A

**Methode 9:**

20 HP1100, Säule: LiChroCart 75-5 LiChrospher 100 RP-18\_5  $\mu\text{m}$ , Säulenofen: 40°C, Fluss = 2.5 ml  $\text{min}^{-1}$ , Eluent: A = Wasser mit 0.05 % TFA, B =  $\text{CH}_3\text{CN}$  mit 0.05 % TFA, Gradient: 0.0 min 90 % A  $\rightarrow$  0.05 min 90 % A  $\rightarrow$  5.0 min 5 % A  $\rightarrow$  7.0 min 5 % A  $\rightarrow$  7.05 min 90 % A  $\rightarrow$  8.0 min 90 % A

**Patentansprüche**

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in der

$R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder für eine Gruppe der Formel



stehen,

in denen

$R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen, das seinerseits substituiert sein kann mit ein oder zwei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Halogen, Cyano, Trifluormethyl und Trifluormethoxy,

A für über ein C-Atom mit dem benachbarten Phenylring verknüpftes fünf- oder sechsgliedriges Heteroaryl mit ein bis drei Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S steht,

R<sup>1</sup> für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl mit jeweils ein bis drei Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S steht, wobei

5

R<sup>1</sup> substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, die aus Hydroxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches seinerseits durch Amino oder Hydroxy substituiert sein kann, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit einem oder mehreren Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S, -C(O)-O-R<sup>8</sup>, -C(O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NH-C(O)-R<sup>11</sup>, -NH-C(O)-C(O)-R<sup>12</sup> und -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>13</sup> besteht,

10

15

wobei

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen,

20

oder

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Stickstoff- oder Sauerstoff-Heteroatom enthalten und ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder Amino substituiert ist, durch Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Oxo, Carboxyl oder durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

25

30

5             $R^{11}$  und  $R^{12}$  gleich oder verschieden sind und jeweils für  
Trifluormethyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy, Hydroxy oder für  $(C_1-C_6)$ -  
Alkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich  
oder verschieden, durch Amino,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxycarbonyl-  
amino, Mono- $(C_1-C_6)$ -Acylamino, Hydroxy, Amidino,  
Guanidino,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxycarbonyl, Carboxyl oder Phenyl  
substituiert ist,

10            und

$R^{13}$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, die jeweils durch  
Halogen, Amino, Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy oder  $(C_1-C_4)$ -  
Alkyl substituiert sein können, steht,

15             $R^4$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch  
Amino, Hydroxy, Halogen,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyloxy  
oder Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls ein- oder zweifach,  
gleich oder verschieden, durch Halogen, Nitro, Cyano, Amino oder  
Hydroxy substituiert ist, substituiert sein kann,

20            für  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden,  
durch Amino, Hydroxy, Halogen,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  
welches seinerseits gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder  
verschieden, durch Amino, Hydroxy, Halogen oder  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy  
25            substituiert ist, substituiert sein kann,

             oder für  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich  
oder verschieden, durch Halogen, Nitro, Cyano, Amino oder Hydroxy  
substituiert ist, steht,

30

und in der

X für Sauerstoff oder Schwefel steht,

und worin stickstoffhaltige Heterocyclen auch als N-Oxide vorliegen können,

5

sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

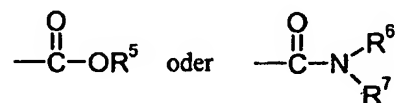
2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1,

10

in der

$R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy oder für eine Gruppe der Formel

15



stehen,

20

in denen

$R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl stehen, das seinerseits substituiert sein kann mit ein oder zwei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Halogen, Cyano, Trifluormethyl und Trifluormethoxy,

25

- A für über ein C-Atom mit dem benachbarten Phenylring verknüpft  
fünf- oder sechsgliedriges Heteroaryl mit ein bis drei Heteroatomen  
ausgewählt aus N, O und/oder S steht,
- 5 R<sup>1</sup> für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder 5- bis 10-  
gliedriges Heterocyclyl mit jeweils ein bis drei Heteroatomen aus-  
gewählt aus N, O und/oder S steht, wobei
- 10 R<sup>1</sup> substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der  
Gruppe, die aus Hydroxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches  
seinerseits durch Amino oder Hydroxy substituiert sein kann, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
Alkoxy, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit einem oder  
mehreren Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S, -C(O)-O-R<sup>8</sup>,  
15 -C(O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> und -NH-C(O)-R<sup>11</sup> besteht,
- wobei
- 20 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasser-  
stoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen,
- und
- 25 R<sup>11</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach,  
gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Guanidino,  
Carboxyl oder Phenyl substituiert ist,
- 30 R<sup>4</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch  
Amino, Hydroxy, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder Phenyl, welches  
seinerseits gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden,



durch Halogen, Nitro, Cyano, Amino oder Hydroxy substituiert ist, substituiert sein kann,

5 für (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches seinerseits gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Halogen oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert ist, substituiert sein kann,

10 oder für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Nitro, Cyano, Amino oder Hydroxy substituiert ist, steht,

und in der  
15

X für Sauerstoff oder Schwefel steht,

und worin stickstoffhaltige Heterocyclen auch als N-Oxide vorliegen können,

20 sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1,

25 in der

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder für eine Gruppe der Formel

30



stehen,

in denen

5

$\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ -Alkyl stehen, das seinerseits substituiert sein kann mit ein oder zwei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Halogen, Cyano, Trifluormethyl und Trifluormethoxy,

10

A für über ein C-Atom mit dem benachbarten Phenylring verknüpftes fünf- oder sechsgliedriges Heteroaryl mit ein bis drei Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S steht,

15

$\text{R}^1$  für  $(\text{C}_6\text{--C}_{10})$ -Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl mit jeweils ein bis drei Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S steht, wobei

20

$\text{R}^1$  substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, die aus Hydroxy, Amino, Mono- $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ -Alkylamino, Di- $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ -Alkylamino, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo,  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ -Alkyl, welches seinerseits durch Amino oder Hydroxy substituiert sein kann,  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ -Alkoxy, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit einem oder mehreren Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,  $-\text{C}(\text{O})\text{--O--R}^8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{--NR}^9\text{R}^{10}$  und  $-\text{NH--C}(\text{O})\text{--R}^{11}$  besteht,

25

wobei

$R^8$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen,

und

5

$R^{11}$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Guanidino, Carboxyl oder Phenyl substituiert ist,

10

$R^4$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Nitro, Cyano, Amino oder Hydroxy substituiert ist, substituiert sein kann,

15

für (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches seinerseits gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Halogen oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert ist, substituiert sein kann,

20

oder für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Nitro, Cyano, Amino oder Hydroxy substituiert ist, steht,

25

und in der

X für Sauerstoff steht,

30

und worin stickstoffhaltige Heterocyclen auch als N-Oxide vorliegen können,

sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1,

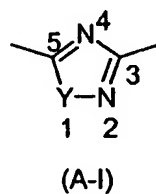
5

in der

$R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Halogen stehen,

10

A für den Rest (A-I)



15

steht, der über eines der Kohlenstoffatome der Positionen 3 oder 5 mit dem benachbarten Phenylring verbunden ist,

und in dem

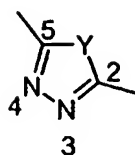
20

Y für Sauerstoff oder Schwefel steht,

oder

A für den Rest (A-II)

25



(A-II)

steht, der über eines der Kohlenstoffatome der Positionen 2 oder 5 mit dem benachbarten Phenylring verbunden ist,

5

und in dem

Y für Sauerstoff oder Schwefel steht,

10 R<sup>I</sup> für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder 5- oder 10-gliedriges Heterocyclyl mit jeweils bis zu drei Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S oder für Phenyl steht, wobei

15 R<sup>I</sup> substituiert sein kann mit ein bis drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, die aus (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder Amino substituiert ist, Hydroxy, Oxo, Halogen, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino und -NH-C(O)-R<sup>II</sup> besteht,

20 wobei

R<sup>II</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Guanidino oder Carboxyl substituiert ist,

25

$R^4$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Fluor, Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein kann, oder

5 für (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Fluor, Chlor, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, welches seinerseits gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Fluor, Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert ist, substituiert sein kann, steht,

10

und in der

X für Sauerstoff oder Schwefel steht,

15

und worin stickstoffhaltige Heterocyclen auch als N-Oxide vorliegen können,

sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

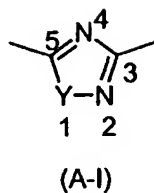
20

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1,

in der

25  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Halogen stehen,

A für den Rest (A-I)



steht, der über eines der Kohlenstoffatome der Positionen 3 oder 5 mit dem benachbarten Phenylring verbunden ist,

5

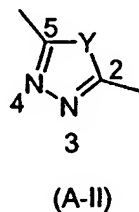
und in dem

Y für Sauerstoff oder Schwefel steht,

10

oder

A für den Rest (A-II)



15

steht, der über eines der Kohlenstoffatome der Positionen 2 oder 5 mit dem benachbarten Phenylring verbunden ist,

und in dem

20

Y für Sauerstoff oder Schwefel steht,

- $R^I$  für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder 5- oder 10-gliedriges Heterocyclyl mit jeweils bis zu drei Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S oder für Phenyl steht, wobei
- 5  $R^I$  substituiert sein kann mit ein bis drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, die aus (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder Amino substituiert ist, Hydroxy, Oxo, Halogen, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino und -NH-C(O)-R<sup>II</sup> besteht,
- 10 wobei
- $R^{II}$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Guanidino
- 15 oder Carboxyl substituiert ist,
- $R^4$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Fluor, Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein kann, oder
- 20 für (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Fluor, Chlor, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, welches seinerseits gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Fluor, Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-
- 25 Alkoxy substituiert ist, substituiert sein kann, steht,
- und in der
- X für Sauerstoff steht,
- 30



sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1,

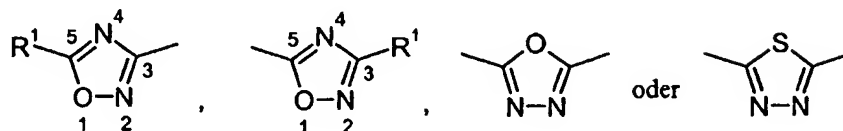
5

in der

$R^2$  und  $R^3$  für Wasserstoff stehen,

10

A für einen der Reste



steht,

15

$R^1$  für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Chinoliny, Isochinoliny, Oxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Indolyl steht, wobei

20

$R^1$  substituiert sein kann mit ein bis zwei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Aminomethyl, Hydroxy, Brom, Chlor, Fluor, Amino, Dimethylamino und  $-NH-C(O)-R^{11}$ ,

wobei

25

$R^{11}$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Guanidino oder Carboxyl substituiert ist,

$R^4$  für tert.-Butyl, das gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Fluor oder Chlor substituiert ist, oder

5 für Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht, die durch Methyl substituiert sind, welches seinerseits gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor oder Chlor substituiert ist,

und in der

10 X für Sauerstoff steht,

und worin stickstoffhaltige Heterocyclen auch als N-Oxide vorliegen können,

15 sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

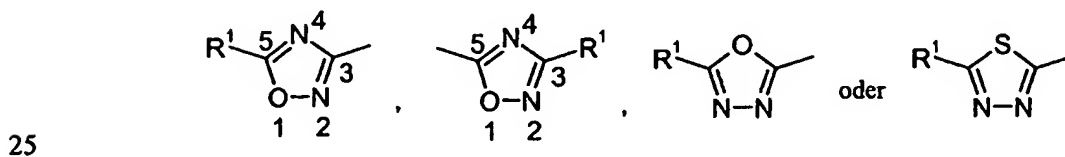
7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1,

in der

20

$R^2$  und  $R^3$  für Wasserstoff stehen,

A für einen der Reste



steht,

R<sup>1</sup> für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Chinoliny, Isochinoliny, Oxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Indolyl steht, wobei

5 R<sup>1</sup> substituiert sein kann mit ein bis zwei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Aminomethyl, Hydroxy, Brom, Chlor, Fluor, Amino, Dimethylamino und -NH-C(O)-R<sup>11</sup>,

wobei

10

R<sup>11</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Amino, Hydroxy, Guanidino oder Carboxyl substituiert ist,

15 R<sup>4</sup> für tert.-Butyl, das gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Fluor oder Chlor substituiert ist, oder

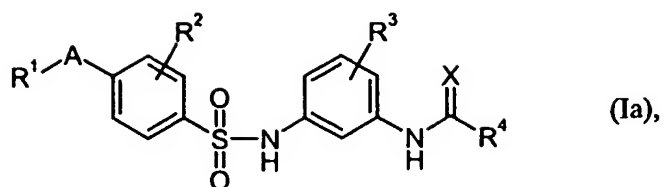
für Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht, die durch Methyl substituiert sind, welches seinerseits gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor oder  
20 Chlor substituiert ist,

und in der

X für Sauerstoff steht.

25

8. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel (Ia)



in der

$R^1$ ,  $R^4$ , A und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,

5

und

$R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy stehen.

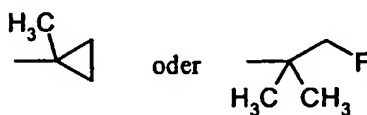
10

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1,

in denen

15

$R^4$  für einen der Reste



steht.

20

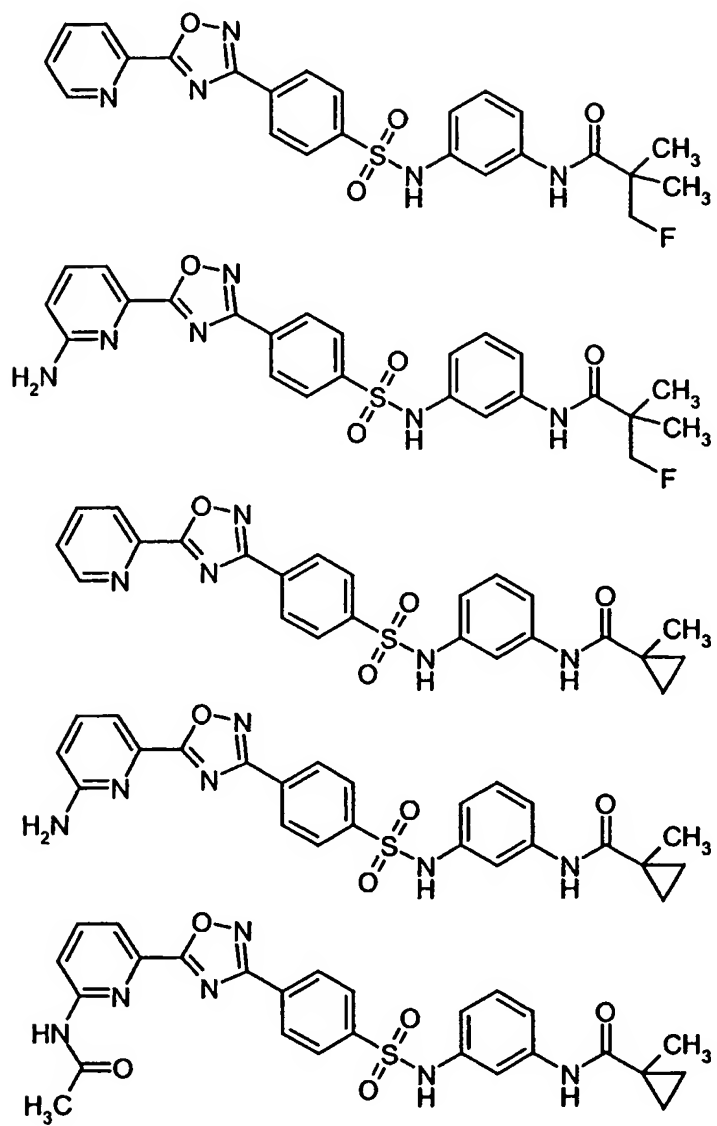
10. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1,

in denen

25

A für ein 3-verknüpftes 1,2,4-Oxadiazol steht.

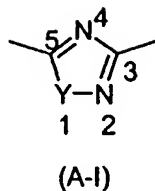
11. Verbindungen nach Anspruch 1, die ausgewählt sind aus der Gruppe der folgenden Verbindungen:



5

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

A für den Rest (A-I)



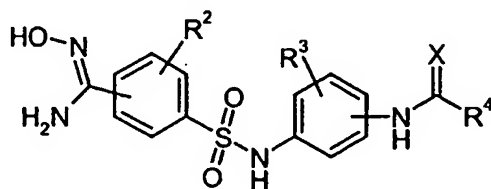
steht, der über eines der Kohlenstoffatome der Positionen 3 oder 5 mit dem  
5 benachbarten Phenylring verbunden ist, und in dem

Y für Sauerstoff steht,

indem man

10

Amidoxime der allgemeinen Formel [D-1]



[D-1]

worin

15

X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> eine der oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Carbonsäure [E-1]

20

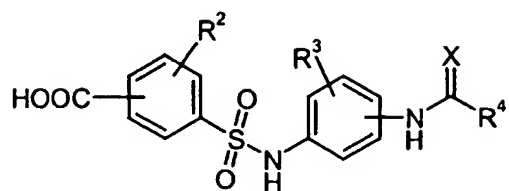
R<sup>1</sup>-COOH [E-1]

worin R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

oder

5 Sulfonamide der allgemeinen Formel [F-3]

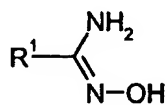


[F-3]

worin

10 X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> eine der oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einem Amid-Oxim der allgemeinen Formel [G-1]



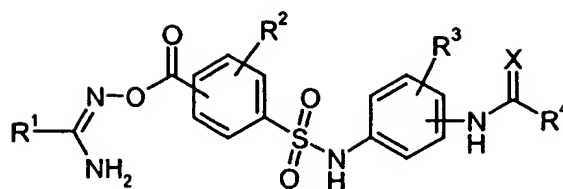
[G-1]

15

worin

R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

20 zu Verbindungen der allgemeinen Formel [G-2] kondensiert,



[G-2]

worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und X die oben angegebene Bedeutung haben,

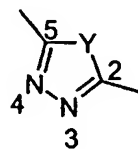
5

und die Verbindungen [G-2] nachfolgend unter Wasserabspaltung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) cyclisiert.

13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)  
gemäß Anspruch 1, worin

10

A für den Rest (A-II)



(A-II)

- 15 steht, der über eines der Kohlenstoffatome der Positionen 2 oder 5 mit dem benachbarten Phenylring verbunden ist,

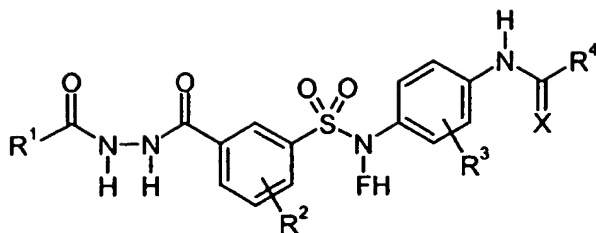
und in dem

20

Y für Sauerstoff steht,

indem man Hydrazide der allgemeinen Formel [H-2]





[H-2]

worin X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> eine der oben angegebenen Bedeutungen hat, und

5

FH für Wasserstoff, eine Amino-Schutzgruppe, oder einen polymeren Träger steht,

unter Wasserabspaltung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) cyclisiert.

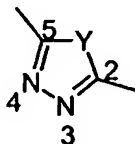
10

14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

15

X für Sauerstoff,

A für den Rest (A-II)



(A-II)

20

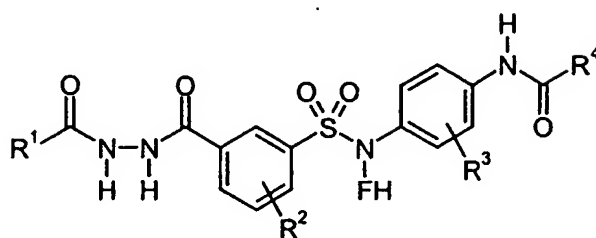
steht, der über eines der Kohlenstoffatome der Positionen 2 oder 5 mit dem benachbarten Phenylring verbunden ist,

und in dem

Y für Schwefel steht,

5

indem man Hydrazide der allgemeinen Formel [H-3]



[H-3]

worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

10

FH für Wasserstoff, eine Amino-Schutzgruppe oder einen polymeren Träger steht,

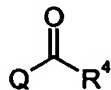
und

15

$R^4$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkenoxy oder Aralkoxy steht,

in Gegenwart eines Thio-Donors, vorzugsweise Lawesson's Reagenz, zu solchen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) cyclisiert, in denen Y für Schwefel steht, dann die Gruppe  $-C(O)-R^4$  abspaltet, und abschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel

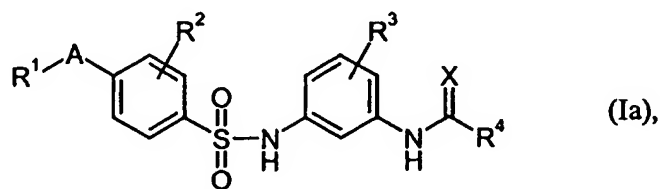
20



worin  $R^4$  und Q die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt.

- 5 15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 11 zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten.
- 10 16. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 15 17. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 16, worin die Arzneimittel zur Bekämpfung viraler Erkrankungen sind.
18. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 16 oder 17, worin die Arzneimittel zur Bekämpfung von Cytomegalievirus-Infektionen sind.
- 20 19. Arzneimittel enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1.
20. Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) gemäß Anspruch 1



in der

25

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A und X die oben angegebenen Bedeutungen haben.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/03858

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D271/06 C07D413/04 C07D417/04 C07D498/04 A61K31/425  
A61K31/4245 A61P31/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 37291 A (HALLENBERGER SABINE ;REEFSCHLAEGER JUERGEN (DE); BAYER AG (DE); BE) 29 July 1999 (1999-07-29) *zweites Produkt auf Seite 68*	1-3, 15-19
A	claims	4-14, 20
A	MISRA V S ET AL: "Search for New Antiviral Agents" JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, CALCUTTA, IN, vol. 51, no. 11, November 1974 (1974-11), pages 963-964, XP002108093 ISSN: 0019-4522 examples	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 September 2002

Date of mailing of the international search report

30/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2260 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Härtinger, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/03858

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online!  BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER  WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE;  BRN 75129-34-9,  XP002213430  abstract  &amp; PATIL ET AL: JOURNAL OF THE INDIAN  CHEMICAL SOCIETY, THE INDIAN CHEMICAL  SOCIETY,  vol. 56, 1979, pages 2143-1245,  CALCUTTA, IN</p> <p>---</p>	1-14,20
A	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online!  BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER  WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE;  BRN 360648,  XP002213431  abstract  &amp; COOK ET AL: JOURNAL OF THE CHEMICAL  SOCIETY, CHEMICAL SOCIETY,  1945, pages 182-185,  LETCHWORTH, GB</p> <p>---</p>	1-14,20
A	<p>DATABASE WPI  Section Ch, Week 200067  Derwent Publications Ltd., London, GB;  Class B03, AN 2000-687149  XP002213432  &amp; WO 00 63194 A (SHIONOGI &amp; CO LTD),  26 October 2000 (2000-10-26)  abstract</p> <p>---</p>	1-20
P,A	<p>-&amp; EP 1 172 361 A (SHIONOGI &amp; CO LTD)  16 January 2002 (2002-01-16)  *formula IV*  page 2, line 16; example 29</p> <p>-----</p>	1-20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/03858

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9937291	A	29-07-1999	DE	19802437 A1	29-07-1999
			AU	2517399 A	09-08-1999
			WO	9937291 A2	29-07-1999
<hr/>					
WO 0063194	A	26-10-2000	AU	3677600 A	02-11-2000
			CN	1347411 T	01-05-2002
			EP	1172361 A1	16-01-2002
			WO	0063194 A1	26-10-2000
			NO	20015078 A	18-12-2001
<hr/>					

# INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/03858

<b>A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 C07D271/06 C07D413/04 C07D417/04 C07D498/04 A61K31/425 A61K31/4245 A61P31/12		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 37291 A (HALLENBERGER SABINE ;REEFSCHLAEGER JUERGEN (DE); BAYER AG (DE); BE) 29. Juli 1999 (1999-07-29) *zweites Produkt auf Seite 68*	1-3, 15-19
A	Ansprüche	4-14, 20
A	MISRA V S ET AL: "Search for New Antiviral Agents" JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, CALCUTTA, IN, Bd. 51, Nr. 11, November 1974 (1974-11), Seiten 963-964, XP002108093 ISSN: 0019-4522 Beispiele	1-20
--- -/---		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *A* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 13. September 2002		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 30/09/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5016 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Härtinger, S

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/03858

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online!  BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER  WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE;  BRN 75129-34-9,  XP002213430  Zusammenfassung  &amp; PATIL ET AL: JOURNAL OF THE INDIAN  CHEMICAL SOCIETY, THE INDIAN CHEMICAL  SOCIETY,  Bd. 56, 1979, Seiten 2143-1245,  CALCUTTA, IN</p> <p>---</p>	1-14,20
A	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online!  BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER  WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE;  BRN 360648,  XP002213431  Zusammenfassung  &amp; COOK ET AL: JOURNAL OF THE CHEMICAL  SOCIETY, CHEMICAL SOCIETY,  1945, Seiten 182-185,  LETCWORTH, GB</p> <p>---</p>	1-14,20
A	<p>DATABASE WPI  Section Ch, Week 200067  Derwent Publications Ltd., London, GB;  Class B03, AN 2000-687149  XP002213432  &amp; WO 00 63194 A (SHIONOGI &amp; CO LTD),  26. Oktober 2000 (2000-10-26)  Zusammenfassung</p>	1-20
P,A	<p>-&amp; EP 1 172 361 A (SHIONOGI &amp; CO LTD)  16. Januar 2002 (2002-01-16)  *formula IV*  Seite 2, Zeile 16; Beispiel 29</p> <p>-----</p>	1-20



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 02/03858

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl sich der Anspruch 15 auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung.**
2. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich \_\_\_\_\_
3. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: \_\_\_\_\_

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 02/03858

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9937291 A	29-07-1999	DE 19802437 A1	29-07-1999
		AU 2517399 A	09-08-1999
		WO 9937291 A2	29-07-1999
WO 0063194 A	26-10-2000	AU 3677600 A	02-11-2000
		CN 1347411 T	01-05-2002
		EP 1172361 A1	16-01-2002
		WO 0063194 A1	26-10-2000
		NO 20015078 A	18-12-2001